UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

ANNEE 1981 N° 150

ASSOCIATION DES PARA-OSTEO-ARTHROPATHIES-NEUROGENES (P.O.A.N.) AVEC LES ANTIGENES HLA - B18 et DR7

à propos de 111 observations de P.O.A.N. compliquant des lésions traumatiques graves du système nerveux central

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

U. E. R. FACULTE DE MEDECINE ALEXIS-CARREL

et soutenue publiquement le 29 Avril 1981

pour obtenir

le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

par

Patrice FARISCHON

né le 29 Avril 1950

à OYONNAX (Ain)

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
3. avenue Rockefeller - 69008 LYON - Tél. (7) 874-40-37

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544715_0034

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

ANNEE 1981 N°

ASSOCIATION DES PARA-OSTEO-ARTHROPATHIES-NEUROGENES (P.O.A.N.) AVEC LES ANTIGENES HLA - B18 et DR7

à propos de 111 observations de P.O.A.N. compliquant des lésions traumatiques graves du système nerveux central

THESE

présentée à

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

U. E. R. FACULTE DE MEDECINE ALEXIS-CARREL

et soutenue publiquement le 29 Avril 1981

pour obtenir

le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

par

Patrice FARISCHON

né le 29 Avril 1950

à OYONNAX (Ain)

UNIV.
LIBRARY
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE : Professeur D. GERMAIN
PREMIER VICE-PRESIDENT : Professeur M. DUFAY
DEUXIEME VICE-PRESIDENT : M. J.C. DUPLAN
TROISIEME VICE-PRESIDENT : Mlle A. ECHALLON
SECRETAIRE GENERAL : M. J. RAMBAUD

-:-

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE ET LEUR DIRECTEUR :

ALEXIS CARREL - Professeur R. MORNEX
GRANGE BLANCHE - Professeur ZECH P.
LYON NORD - Docteur MINAIRE Y. (Maître de Conférences Agrégé)
LYON SUD - Professeur NORMAND J.

BIOLOGIE HUMAINE - Docteur REVILLARD J.P. (Maître de Conférences Agrégé)
TECHNIQUES DE READAPTATION - Professeur MORGON A.
SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Professeur BIZOLLON C.A.
SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Professeur PARRET J.
INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. MILLON A.
MATHEMATIQUES - Professeur PICARD P.
PHYSIQUE - Professeur DELMAU J.
CHIMIE ET BIOCHIMIE - Madame VARAGNAT A. Maître Assistante
SCIENCES DE LA NATURE - Professeur LEMOIGNE Y.
SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Mlle le Professeur WORBE Jeanne-Françoise
INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 - Professeur VILLE
INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 - Professeur GALLET Directeur ENSAM
OBSERVATOIRE - M. MONNET Guy - Astronome Adjoint
PHYSIQUE NUCLEAIRE - Professeur GUSAKOW M.
U.E.R. DE MECANIQUE - Professeur COMTE-BELLOT Geneviève.

-:-

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT

DE LA FACULTE ALEXIS CARREL

1er Cycle :

ANATOMIE : Monsieur le Professeur Alain BOUCHET

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE-BIOLOGIE
Monsieur le Professeur Christian GIROD

CHIMIE-BIOCHIMIE-STRUCTURALE : Monsieur le Docteur Claude NOFRE
Maître de Conférences Agrégé

BIOCHIMIE MEDICALE : Monsieur le Professeur Jean-André BERTRAND

MATHEMATIQUES-STATISTIQUES : Monsieur le Professeur Jean SITE

PHYSIOLOGIE : Monsieur le Professeur Michel PELLET
Monsieur le Docteur Michel SCHMITT Maître de Conférences Agrégé

PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE : Monsieur le Professeur Michel BERGER

PSYCHOLOGIE MEDICALE : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT

SCIENCES SOCIALES ET ECONOMIE MEDICALE: Monsieur le Professeur Louis ROCH

2éme Cycle :

ANATOMIE PATHOLOGIQUE : Monsieur le Professeur Michel TOMMASI
Monsieur le Docteur Robert LOIRE,Maître de Conférences Agrégé

BACTERIOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean FLEURETTE

CANCEROLOGIE : Madame le Docteur CHEIX

CARDIOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean-Pierre DELAHAYE
Monsieur le Docteur Jacques BEAUNE, Maître de Conférences Agré

CHIRURGIE CARDIAQUE : Monsieur le Docteur Gérard CHAMPSAUR
Maître de Conférences Agrégé

CHIRURGIE DIGESTIVE : Monsieur le Professeur Paul MAILLET

CHIRURGIE INFANTILE : Monsieur le Docteur Maurice DAUDET
Maître de Conférences Agrégé

CHIRURGIE OSSEUSE-ORTHOPEDIQUE :
Monsieur le Professeur Georges de MOURGUES
Monsieur le Professeur Jean-Jacques COMTET

CHIRURGIE VASCULAIRE : Monsieur le Professeur Jacques DESCOTES

DERMATOLOGIE : Monsieur le Docteur PERROT Maître de Conférences Agrégé

ENDOCRINOLOGIE ET NUTRITION : Monsieur de Docteur François BERTHEZENE
Maître de Conférences Agrégé

GASTRO-ENTEROLOGIE : Monsieur le Docteur Louis DESCOS
Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur CHAYVIALLE Jean-Alain
Maître de Conférences Agrégé

GENETIQUE GENERALE : Monsieur le Professeur Michel HERMIER

GYNECOLOGIE : Monsieur le Professeur Yves ROCHET
Monsieur le Docteur Alain BREMOND
Maître de Conférences Agrégé

HEMATOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean- Jacques VIALA

HEMOBIOLOGIE : Monsieur le Docteur DECHAVANNE Maître de Conférences Agrégé

HYGIENE : Monsieur le Docteur Jean-Claude MONIER
Maître de Conférences Agrégé

MALADIES INFECTIEUSES : Monsieur Maurice GIROUD
Professeur Agrégé du Val de Grâce

MEDECINE EXPERIMENTALE : Monsieur le Professeur René MORNEX

MEDECINE LEGALE : Monsieur le Professeur Louis ROCHE
Monsieur le Docteur ROUZIOUX Jean-Marc
Maître de Conférences Agrégé

MEDECINE DU TRAVAIL : Monsieur le Professeur Jacques BOURRET

NEPHROLOGIE : Monsieur le Professeur Bernard FRANCOIS

NEURO-CHIRURGIE : Monsieur le Docteur Georges FISCHER
Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Robert DERUTY
Maître de Conférences Agrégé

NEUROLOGIE : Monsieur le Professeur Michel DEVIC
Monsieur le Docteur Paul TROUILLAS Maître de Conférences Agrégé

OBSTETRIQUE : Monsieur le Professeur René GARMIER

OPHTALMOLOGIE : Monsieur le Professeur Maurice PAUPERT-RAVAULT

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE : Monsieur le Professeur Henri MARTIN

PARASITOLOGIE : Mademoiselle le Docteur Madeleine MOJON
Maître de Conférences Agrégé

PEDIATRIE :Monsieur le Professeur René FRANCOIS
Monsieur le Docteur Louis DAVID
Maître de Conférences Agrégé

PHARMACOLOGIE : Monsieur le Docteur Jean-Claude EVREUX
Maître de Conférences Afrégé

PNEUMO-PHTISIOLOGIE : Monsieur le Professeur Roger TOURAINE
Monsieur le Docteur Jean-Pierre BERNARD
Maître de Conférences Agrégé

PSYCHOLOGIE : Monsieur le Professeur Jean GUYOTAT
Monsieur le Docteur Michel MARIE-CARDINE
Maître de Conférences Agrégé

RADIOLOGIE : Monsieur le Professeur Edouard PINET
Monsieur de Docteur Pierre BUFFARD
Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Louis CHOLLAT
Maître de Conférences Agrégé

RHUMATOLOGIE : Monsieur le Professeur Pierre MEUNIER

SEMEIOLOGIE CHIRURGICALE : Monsieur le Professeur Jacques VIGNAL

SEMEIOLOGIE MEDICALE : Monsieur le Docteur Jacques ORGIAZZI
Maître de Conférences Agrégé

STOMATOLOGIE : Monsieur le Professeur Pierre DUMAS

THERAPEUTIQUE, REEDUCATION ET READAPTATION FONCTIONNELLE
Monsieur le Docteur Michel EYSSETTE Maître de Conférences Agrégé

TRAUMATAULOGIE-CHIRURGIE GENERALE Monsieur le Docteur Georges SPAY
Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur Etienne TISSOT
Maître de Conférences Agrégé

URGENCE-REANIMATION : Monsieur le Professeur Raymond DELEUZE
Madame le Docteur Susanne ESTANOVE
Maître de Conférences Agrégé

UROLOGIE : Monsieur le Docteur Paul PERRIN
Maître de Conférences Agrégé

EXAMINATEURS DE LA THESE :

PRESIDENT : Monsieur le Professeur J. BOURRET

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur M. TOMMASI
Monsieur le Docteur A. FROMENT, Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur P. MINAIRE, Maître de Conférences Agrégé
Monsieur le Docteur H. BETUEL, Invité.

A MES PARENTS,

avec tout mon amour.

A TOUTE MA FAMILLE.

A TOUS MES AMIS.

-:-

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur J. BOURRET.

Nous avons été très sensible à l'honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de cette Thèse.

Nous le remercions de l'indulgence avec laquelle il nous a toujours accueilli.

Nous lui réitérons toute notre gratitude et l'assurance de notre profond respect.

-:-

A NOS JUGES,

Monsieur le Professeur M. TOMMASI.

Il a bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueux attachement.

Monsieur le Docteur A. FROMENT
Maître de Conférences Agrégé.

Son sens clinique a été pour nous un exemple quotidien et notre formation doit beaucoup à la richesse de son enseignement.

Nous lui exprimons notre profonde gratitude pour avoir accepté d'être de ce Jury.

Monsieur le Docteur P. MINAIRE,
Maître de Conférences Agrégé.

Il est l'inspirateur de cette thèse et nous a guidé dans sa réalisation par ses conseils précieux et son aide constante.

En témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur H. BETUEL,

grâce à qui nous avons pu réaliser ce travail tout au long duquel il nous a guidé.

Nous le remercions pour son infinie gentillesse et sa grande disponibilité.

-:-

A ceux qui ont collaboré à la réalisation de ce travail :

Professeur CHANTRAINE

Docteur BERARD

Docteur DEIDIER

Docteur GACON

Docteur GEBUHRER

Docteur GIRARD

Docteur LACROIX

Docteur PILONCHERY.

A toute l'équipe de l'Hôpital Henry Gabrielle de SAINT GENIS LAVAL.

A toute l'équipe du Centre de Transfusion Sanguine de BEYNOST.

Nous les remercions pour leur collaboration à notre travail.

-:-

INTRODUCTION

Les premières relations indiscutables entre antigènes HLA et maladies furent apportées en 1972 par RUSSEL (102) qui montra les associations entre B 17 et B 13 et le psoriasis.

L'année suivante, BREWERTON (26) et SCHLOSSTEIN (105) ont démontré l'association très étroite unissant la spondylarthrite ankylosante (SPA) et l'antigène HLA B 27 que les auteurs trouvent au cours de cette affection respectivement dans 96 et 88 % des cas.

Les Para-Ostéo-Arthropathies neurogènes (POAN) ont été décrites en 1919 par Mme DEJERINE (40) chez les blessés médullaires de la première guerre mondiale. Il s'agit d'une ossification des tissus mous vérifiée anatomiquement dont la pathogénie reste mystérieuse.

Afin de vérifier la présence d'un éventuel facteur prédisposant, nous avons dans une première étude (86) effectué le groupage HLA (locus A et B) chez 68 blessés médullaires, 43 avec POAN vérifiées radiologiquement, 25 sans POAN visibles sur les clichés.

Il n'est pas apparu de modification de la répartition antigénique du locus A. En revanche nous avons trouvé une augmentation significative (X^2 = 12,5 et p = 0,0004 pour 1 dl) de la fréquence de l'antigène HLA B 18 : 25,6 % chez les sujets porteurs de POAN contre 7,6 % dans la population témoin de 340 donneurs de sang.

Afin de confirmer l'existence d'une population à risque, nous avons poursuivi l'étude des antigènes HLA chez des malades présentant des lésions traumatiques du système nerveux central. L'augmentation de la fréquence de l'antigène B 18 a été retrouvé et nous avons complété l'étude par la recherche de l'antigène DR 7 qui est également augmenté de manière significative.

Quel est l'intérêt de l'étude des antigènes HLA chez des malades ayant des lésions traumatiques du système nerveux central et qui présentent des POAN ?

Nous l'envisagerons dans la dernière partie de ce travail.

G E N E R A L I T E S

SUR LE GROUPAGE HLA

I. INTRODUCTION SUR LE SYSTEME H L A.

1. Situation et constitution.

La région HLA (Human leucocyte antigen Locus A) comprend 4 loci spatialement distincts HLA A - C - B - D qui sont situés sur le bras court du chromosome 6 (72). Un locus HLA-DR a été récemment défini et son identité ou non avec HLA-D est encore discutée. Chacun des loci contrôle une série de gènes allèles : 17 pour le locus A, 8 pour le locus C, 32 pour le locus B, 12 pour le locus D et 10 pour le locus DR conférant à ce système un polymorphisme qui constitue une de ses caractéristiques essentielles (Tableau I).

La détection des antigènes contrôlés par le locus A, C et B s'effectue pour des méthodes sérologiques utilisant les antisérums appropriés, du complément et en général des lymphocytes ; si bien que ces loci sont aussi appelés S.D. (sérologiquement définis). Ces antigènes sont présents sur toutes les cellules nucléées de l'organisme, y compris les plaquettes ; les hématies en sont dépourvus, sauf pour certaines spécificités qui sont révélées par des techniques élaborées. A l'inverse, les produits du locus D ont une distribution plus restreinte et s'expriment principalement sur les lymphocytes mais aussi sur les monocytes, les cellules endothéliales, les spermatozoïdes. Leur présence sur ces cellules se reconnaît en culture mixte de lymphocyte (MLC) par la réponse proliférative - apparition de blastes et multiplication cellulaire - qu'ils exercent sur les lymphocytes T.

Les antigènes du locus HLA - DR (relié à D) sont reconnus par des méthodes sérologiques, ils ont une répartition préférentielle sur les lymphocytes B, mais également sur les cellules porteuses des structures D. Dans l'état actuel de nos connaissances, il est probable que D et DR représentent deux loci très proches, toutefois des preuves sans équivoque n'ont pas été fournies. Certains auteurs considèrent qu'il s'agit d'un même locus dont les produits sont exprimés de façon différente.

Outre les loci HLA proprement dits, sont localisés dans cette région des gènes contrôlant la synthèse de certains facteurs du complément ainsi que des gènes codant pour des enzymes, qui ont été individualisés par les techniques d'hybridation cellulaire (Tableau II).

TABLEAU I : NOMENCLATURE POUR LES SPECIFICITES INTERNATIONALES DU SYSTEME HLA - 1980.

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-D	8e Workshop	Designations antérieures
A1	B5	CW1	DW1		
A2	B7	CW2	DW2		
A3	B8	CW3	DW3		
A9	B12	CW4	DW4		
A10	B13	CW5	DW5		
A11	B14	CW6	DW6		
AW19	B15	CW7	DW7	8WCW7	CVE, TOK
AW23 (9)	BW16	CW8	DW8		T8, T9
AW24 (9)	B17		DW9		
A25 (10)	B18		DW10		
A26 (10)	BW21		DW11		
A28	BW22		DW12	DB4	DHO
A29	B27				
AW30	BW35				
AW31	B37				
AW32	BW38 (W16)				
AW33	BW39 (W16)				
AW34	B40				
AW36	BW41				
AW43	BW42				
	BW44 (12)				
	BW45 (12)				
	BW46				
	BW47				
	BW48				
	BW49 (W21)				
	BW50 (W21)				
	BW51 (5)				
	BW52 (5)				
	BW53				
	BW54 (W22)				
	BW55 (W22)			8W55	22.1
	BW56 (W22)			8W56	22.2, Te92, Da30
	BW57 (17)			8W67	17.1, 17A, 17 long
	BW58 (17)			8W68	17,2, 17B, 17 short
	BW59			8W69	HOK-1, 8.2
	BW60 (40)			8W60	40.1
	BW61 (40)			8W61	40.2
	BW62 (15)			8W64	15.1 - TO53, 15B, Te72
	BW63 (15)			8W65	15.2 - TO52, 15A, Te71
	BW4				
	BW6				

TABLEAU I (suite...)

HLA-DR	8e Workshop	Désignations antérieures
DR1		
DR2		
DR3		
DR4		
DR5		
DRW6		
DR7		
DRW8	8WDRW8	WIAB
DRW9	8WDRW12 minus 8WDRW14	WIA 4x7
DRW10	8WDRW14	ST-1, LTM

- Les désignations antérieures sont indiquées à côté des spécificités
- Les allèles qui ont été divisés (split) sont entre parenthèses.

Entre HLA - B et - D se trouve le locus BF contrôlant la production du facteur B de la voie alterne du complément. La localisation du gène contrôlant C2 est moins précise ; il en est de même pour C4 qui est peut être au delà de HLA - D et dont les deux allèles Ch et Rg correspondent aux groupes érythrocytaires Chido et Rodgers.

Les notions actuelles sur le système HLA (7 - 68 - 113 - 118) qui en font un système unique à compartiments multiples dont le rôle biologique fondamental semble lié à la reconnaissance du soi sont l'aboutissement de travaux coordonnés par une collaboration internationale. Les étapes initiales furent marquées par la quête des réactifs (antisérums) et le développement d'une méthodologie. Mais surtout à partir de 1965 le développement des connaissances sur le système HLA sera obtenu par les "Workshops" internationaux d'histocompatibilité.

2. Données génétiques.

Les loci HLA - A, B, C, D/DR sont indépendants, séparés par un intervalle mesurable. Chaque locus contrôle une série d'allèles codominants (tous exprimés à la surface de la cellule).

Chaque allèle est caractérisé par un numéro précédé de la lettre du locus auquel il appartient (ex : A1, B8). Quand l'accord sur la réalité d'un antigène n'est pas définitif, le chiffre est précédé de la lettre W (Workshop) par exemple : AW 30, BW 22, CW 1, DW 12 (voir Tableau I). Le raffinement des techniques et l'utilisation d'antisérums très monospécifiques ont souvent permis de subdiviser certains antigènes ; cette division ("split") nécessite une confirmation par des études familiales. Ainsi l'antigène A9 est scindé en AW 23, AW 24 ; l'antigène B 12 en BW 44, BW 45.

A) Transmission.

L'analyse des groupages HLA pratiqués dans une population d'individus non apparentés et dans un nombre suffisant de familles montre qu'il existe un allèle de chaque locus par chromosome.

On appelle phénotype HLA la simple énumération des déterminants possédés par un individu (par exemple A1, A9, B12, B8). Lorsque l'on connaît

par des études familiales la répartition des allèles correspondants aux chromosomes paternels et maternels, on peut écrire le génotype (par exemple A1, B8 / A9, B12). La moitié du génotype porté par un des chromosomes est l'haplotype (par exemple A1, B8).

La transmission de ces caractères est autosomale, monofactorielle et dominante. Dans la plus grande majorité des familles la ségrégation des haplotypes parentaux se fait en bloc sans recombinaison entre les haplotypes paternels et maternels. Néanmoins des recombinaisons peuvent se produire au cours de la méïose et sont reconnaissables quand on pratique le groupage HLA dans les familles (67).

Soit une famille avec les groupages suivants :

Père : haplotype a = A3 B14 DR1
haplotype b = A11 B18 DR5

Mère : haplotype c = A28 B15 DR3
haplotype d = AW32 B12 DR2

Père		Mère	
a	A3 B14 DR1	c	A28 B15 DR3
b	A11 B18 DR5	d	AW32 B12 DR2

Enfant 1		Enfant 2		Enfant 3	
a	A3 B14 DR1	a	A3 B14 DR1	a	A3 B14 DR1
c	A28 B15 DR3	d	AW32 B12 DR2	c / d	A28 B12 DR2

L'enfant 1 est porteur du génotype ac

L'enfant 2 est porteur du génotype ad

L'enfant 3 présente une anomalie génétique de transmission, c'est un "recombinant" maternel, il a hérité d'une partie de l'haplotype c et d'une partie de l'haplotype d de la mère ; l'haplotype a du père a été transmis de façon normale.

Dans l'exemple donné, la cassure (ou cross over) s'est produit entre le locus A et le locus B. Cet évènement fortuit mais précieux pour l'information génétique qu'il apporte, permet de calculer la distance, évaluée en centimorgans, ou unité de recombinaison, entre les loci où il se produit.

La plupart des recombinaisons ont été décrites entre le locus A et le locus B, la distance qui les sépare a été évaluée à 0,87 centimorgans (10). La distance entre C et B serait plus courte : 0,2 centimorgans. Enfin le segment chromosomique entre B et D serait de 0,7 centimorgans.

Il existe des familles où une recombinaison se serait produite entre le locus D et DR, ce sont ces observations qui ont fait postuler l'existence de deux loci D et DR très proches mais distincts. (Tableau II).

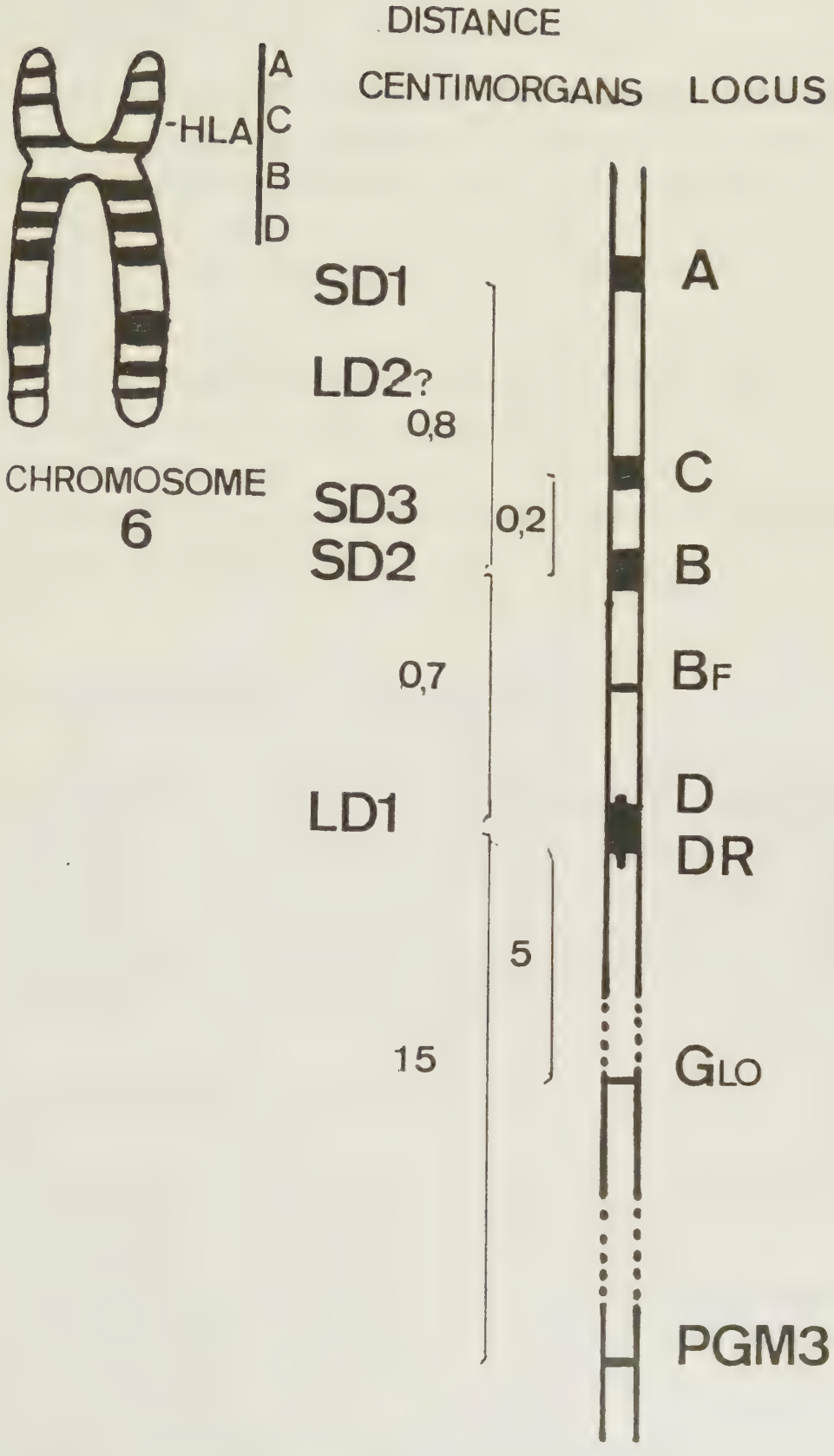
B) Réactions croisées.

Entre les antigènes de la même série, il existe des analogies qui se traduisent par des réactions croisées. Les principales concernent les groupes d'antigènes suivants : A1 - A3 - A11, A2 - A9 - A28, A29 - AW30 - AW31 - AW32 - AW33, B5 - BW35 - B15 - B18 - BW21, B7 - B40 - B27 - BW22.

Ces réactions croisées furent connues quand on constata qu'un antisérum définissant un antigène donné voyait son activité disparaître quand il était absorbé sur des cellules dépourvues de l'antigène en cause ; c'est ainsi qu'un sérum A1 peut être absorbé sur des lymphocytes A3 ou A11. On peut interpréter ces faits (68 - 113) comme résultant d'une structure chimique voisine entre antigènes HLA de la même série. Toutefois, les réactions croisées ne peuvent mettre en cause la remarquable spécificité de chaque antigène HLA. En effet les associations rencontrées entre certaines maladies et les antigènes HLA concernent toujours un antigène donné à l'exclusion de tout autre ayant avec lui des réactions croisées.

La spondylarthrite ankylosante est fortement associée à B27 et non à B7 ou B40.

TABLEAU II : SCHEMA DE LA REGION HLA



C) Déséquilibre de linkage (ou association gamétique).

Un caractère très particulier au système HLA est l'existence d'associations préférentielles entre certains allèles des loci A, B, C et D. Ainsi certaines associations, telles que A1-B8, A3-B7, A2-B12 ; sont-elles beaucoup plus fréquentes que d'autres combinaisons dans les populations cancasoïdes. Ce qui revient à dire que la fréquence (f) de l'haplotype est plus élevée que le produit de la fréquence génique (gén.) des deux antigènes.

Cette différence mesure le déséquilibre de linkage (Δ).

Exemple :

$$\Delta = F \text{ haphotype } (A1\text{-}B8) - F.\ Gén.\ (A1) \times F.\ Gén.\ (B8)$$

$$= \quad 0{,}06 \ - \ (0{,}16 \times 0{,}09) = \ 0{,}046$$

Dans une population à l'équilibre, Δ devrait être voisin de zéro, des valeurs de $\Delta > 0{,}02$ sont significatives.

3. Expression cellulaire des antigènes HLA - A, B, C.

Les antigènes HLA représentent environ 1 % des protéines à la surface des lymphocytes (113, 118). On peut considérer les antigènes HLA comme constitués de blocs de glycoprotéïne enfouis dans la membrane cellulaire et doués de mobilité sur un plan transversal à condition que la cellule soit vivante. Ils peuvent être visualisés directement par immunofluorescence. Les travaux de KOURILSKY (71) ont montré par cette technique l'indépendance moléculaire des antigènes du locus A et du locus B.

A) Répartition dans l'organisme.

Ces antigènes ont été détectés sur toutes les cellules circulantes. Les plaquettes représentent une source commode d'antigènes HLA, à la fois pour le groupage mais aussi pour l'absorption des antisérums (117). Ces antigènes ne sont pas détectés sur les hématies, sauf en utilisant des techniques très sensibles (45). Sur les spermatozoïdes, selon FELLOUS (51), les antigènes HLA auraient une expression haploïde.

En ce qui concerne les tissus, le placenta en est riche et par ordre

décroissant, la rate, le foie, le poumon, le rein et le coeur. Les os, le cartilage et le cerveau seraient dépourvus d'antigènes HLA.

B) Biochimie.

Les antigènes HLA sont composés de deux chaînes polypeptidiques (35 - 120).

- une chaîne légère de poids moléculaire 11500 qui est la β_2 - microglobuline. Cette protéine est codée par un gène situé sur le chromosome 15.

- une chaîne lourde porte les déterminants antigéniques HLA, son poids moléculaire est de 45 000.

4. Le locus D.

Les résultats des cultures mixtes pratiquées dans les familles par AMOS et BACH (6) en 1967, qui indiquaient que 25 % des germains HLA identiques étaient mutuellement non stimulants, avaient fait conclure que la MLC était gouvernée par le même locus que le système HLA. Néanmoins, il fallait admettre qu'il existait un locus distinct de celui contrôlant les allèles sérologiques car certaines données ne cadraient pas avec l'hypothèse d'un locus unique régulant à la fois l'expression sérologique des antigènes et la transformation blastique. D'autre part, il existait d'authentiques stimulations entre germains identiques dans certaines familles.

YUNIS et AMOS (131) en 1971, en reprenant l'étude d'une de ces familles concluaient à l'existence d'un locus distinct séparable par recombinaison du locus B dont il était proche. Ceci fut confirmé par d'autres, en particulier par EIJSVOOGEL (47) qui eût l'occasion d'examiner des familles à descendance nombreuse comportant des recombinants.

Mise en évidence :

Le principe du typage en MLC au moyen de cellules homozygotes suppose qu'une cellule ne sera pas stimulée par une spécificité qu'elle possède. Soit AAm la cellule homozygote (m signifie que la cellule est traitée par

la mitomycine qui inhibe la synthèse d'ADN, cette cellule ne peut proliférer, mais conserve son pouvoir stimulant, AX et XY d'autres cellules où A, X et Y représentent des allèles du locus D. Dans ces conditions en culture mixte :

AAm + AA = pas de stimulation
AAm + AX = stimulation faible ou nulle
AAm + XY = stimulation.

MEMPEL et al (82) en 1973 utilisa 2 cellules homozygotes provenant d'enfants dont les parents possédaient l'haplotype A3 B7 en commun ; sur 48 individus testés, 6, soit 14 % n'étaient pas stimulés.

Cet allèle nommé "pI" reçut plus tard l'appellation DW2 ; depuis d'autres spécificités ont été décrites (Tableau I). Il est probable que, comme dans le cas de la sérologie HLA, la définition de certaines allèles ne sera définitive que lorsqu'ils auront été examinés sur un plus grand nombre d'individus.

5. Le locus DR.

A) Etapes de la caractérisation des antigènes DR.

- CEPPELLINI (31) avait montré que des sérums anti-HLA- A et B pouvaient inhiber la MLC.

- Des sérums anti-HLA considérés comme spécifiques avaient des réactions plus "larges" en présence de lignées lymphoïdes continues (43). Ces extra-réactions avaient été attribuées à une activité croisée plus importante car des sérums reconnus comme anti HLA - A2 réagissaient sur des lignées lymphoïdes A2 - A28 - A9.

- WALFORD (126) peut être considéré comme un précurseur en détectant ces extra-réactions sur les lymphocytes de leucémies lymphoïdes ; ce matériel lui permit de décrire en 1973 le système Merritt qui comportait 6 antigènes différents des antigènes HLA connus.

- De façon indépendante, WINCHESTER se basant sur les données obtenues avec les lignées lymphoïdes continues et WALFORD sur celles fournies par

les leucémies lymphoïdes chroniques suggèrent que ces antigènes étaient les équivalents humains des "Ia" murins. A la même époque en utilisant des familles informatives, MANN (79) montrait que ce type d'antigène ségrégait avec les antigènes HLA.

- VAN ROOD (125) développa une méthode sérologique basée sur l'enrichissement des lymphocytes B à partir du sang périphérique et sur une technique de cytotoxicité prolongée qui montra que certains sérums anti-HLA après absorbtion sur plaquettes réagissaient électivement avec certains lymphocytes B.

B) Etablissement du locus DR.

La réalité de ce locus fut établie après les résultats obtenus lors de la 7ème "Workshop" d'histocompatibilité tenue à Oxford en 1977. Sept allèles furent admis et reçurent une nomenclature internationale : DRW1, DRW2, DRW3, DRW4, DRW5, DRW6,DRW7.

Au point de vue biochimique, les antigènes DR sont constitués de deux chaînes glycoprotéïques liées de façon non covalente : l'une de poids moléculaire 33 000, l'autre plus légère de poids moléculaire 28 000 portant les allotypes DR (104). Cette notion nouvelle contredit les travaux antérieurs (9) qui attribuait l'allospécificité à la chaîne lourde.

Les antigènes DR ne contiennent pas de microglobuline, seule la chaîne lourde serait codée par le chromosome 6.

C) Relation entre Locus D et DR.

Un certain nombre d'arguments plaide en faveur sinon de leur identité, du moins d'une étroite parenté;en cas de recombinaison au delà du locus B, l'activité DR suit celle établie pour l'allèle du locus D. Le typage DR des différentes cellules homozygotes définissant le locus D en MLC montre une forte corrélation entre les deux systèmes.

Néanmoins ainsi qu'il a été mentionné plus haut, des recombinaisons ont été signalées dans des familles entre HLA D et HLA DR. Une famille de ce type a été décrite par SUCIU -FOCA et al (116). Ces faits, si ils sont con-

firmés, seraient en faveur de 2 loci distincts mais très proches ce qui explique la rareté des recombinaisons.

Enfin, il faut mentionner que lors de la 8ème Conférence d'Histocompatibilité (Los Angeles 1980), l'existence d'un 2ème locus DR a été postulée. Les données, quoique fragmentaires reposent sur l'analyse par ordinateur de sérums anti-DR et sur la transmission familiale.

Par ailleurs, certaines spécificités HLA - DR seraient incluses dans un groupe d'antigènes dits "supertypiques", ainsi DR1 - DR2. DR10 et une partie de DR6 constitueraient l'antigène large MT1. L'analyse biochimique de MT1 montrerait des différences avec celle des autres produits HLA-DR (123). Il faut signaler que ces donnees sont préliminaires et que des études plus approfondies tant sérologiques que moléculaires sont nécessaires.

-:-

II. LES ASSOCIATIONS HLA ET MALADIES.

Dès qu'il fut établi qu'il existait chez l'homme un système d'histo-compatibilité on tenta de faire le rapprochement entre ces antigènes et les maladies humaines.

La première constatation expérimentale concerne la suceptibilité de la souris au virus leucémogène de GROSS, LILLY (76) avait montré que les lignées de souris possédant le complexe H - 2 K sont susceptibles.

Cet auteur avait insisté sur le caractère multifactoriel de cette association, le locus H - 2 K intervenant avec d'autres gènes situés sur d'autres chromosomes.

Chez l'homme les travaux de KOURILSKI et DAUSSET (70) ne montrèrent aucune association entre les leucémies et les antigènes HLA connus à cette époque.

En 1967, AMIEL (4) rapportait que 50 % des malades atteints de la maladie de Hodgkin étaient porteurs de l'antigène 4 c ; cette relation fut très controversée, certains auteurs la confirmèrent mais d'autres ne purent la mettre en évidence (66). On sait aujourd'hui que l'antigène 4 c est en réalité composé de plusieurs antigènes à réaction croisée : HLA B5, B 18, BW 35. Une association existe entre la maladie de Hodgkin et le système HLA mais elle est faible : l'antigène HLA B8 est plus fréquent chez les malades ayant une survie importante (48).

Les premières relations indiscutables entre système HLA et maladies furent apportées en 1972 par RUSSEL (102) qui montra les associations entre B17, B13 et le psoriasis. Depuis 1972 de nombreuses associations HLA - maladies ont été décrites, elles intéressent souvent des maladies ayant des critères proches de celles à caractère auto-immun et concernent en général, les antigènes du locus B et/ou D.

Il serait fastidieux d'énumérer toutes les maladies pour lesquelles une association a été constatée avec les antigènes HLA. Nous faisons figurer dans le Tableau III, la liste des associations indiscutables entre système HLA et maladies confirmées par plusieurs équipes différentes et dans le

tableau IV, les principales associations entre système HLA et maladies articulaires.

1. Conduite des études.

Un certain nombre de principes doit être respecté pour éviter de décrire des liaisons douteuses avec des états pathologiques ou bien pour ne pas méconnaître d'authentiques associations. Les malades étudiés doivent être de la même ethnie que la population témoin. Si certaines maladies surviennent à un âge avancé, il est recommandé d'avoir un groupe contrôle du même âge. Dans la mesure du possible les mêmes antisérums doivent être utilisés pour grouper les malades et les témoins : il est nécessaire de disposer de plusieurs antisérums définissant le même antigène. La qualité des cellules doit être surveillée, certains lymphocytes étant sensibles à l'action du complément. Enfin dans l'analyse des résultats, il faut rassembler les malades pour qui les critères cliniques, histologiques et évolutifs sont les mêmes.

Deux approches différentes doivent être distinguées :

- des études d'échantillons de malades non apparentés
- des études de familles dans lesquelles existent dans la fratrie, plusieurs cas de la même maladie lorsque celle-ci a un caractère héréditaire.

Si la première approche est seule possible, on peut au mieux constater une simple corrélation entre la présence d'un certain allèle HLA avec une maladie donnée. On parle alors d'association génétique.

Mais si dans les familles étudiées on observe une ségrégation étroite entre la maladie et un allèle HLA, on est alors en droit de parler d'une liaison génétique. L'utilisation de "lod-score" selon la méthode de MORTON permet de préciser si le gène susceptible se trouve situé sur le chromosome 6. Dans la situation actuelle, seules 3 maladies sont liées à la région HLA, il s'agit : de l'hyperplasie surrénale congénitale par déficit en 21-OH, de l'hémochromatose idiopathique et des déficits en C2 ou en C4. Ces 3 maladies sont autosomales et récessives. Bien souvent dans les maladies, la situation est intermédiaire, la ségrégation dans les familles se fait bien avec un allèle HLA mais tous les enfants porteurs de cet allèle ne sont pas atteints.

On peut parler alors de pénétrance incomplète ou il peut s'agir de facteurs de l'environnement. De toute façon, ces constatations indiquent qu'il existe dans le complexe HLA un ou des gènes de susceptibilité plus ou moins proche des gènes HLA incriminés et en déséquilibre de liaison avec ceux-ci.

2. Catégories de maladies.

A. Système HLA et maladies articulaires.

a) Spondylarthrite ankylosante (SPA)

L'extraordinaire fréquence de l'antigène HLA B 27 au cours de la SPA a été retrouvée par de nombreux auteurs. On retrouve l'antigène HLA B 27 dans 90 % des cas environ contre 6 à 8 % chez les témoins sains caucasoïdes (111). Cette association est retrouvée à l'échelle mondiale et il existe une corrélation entre la fréquence de l'antigène HLA B 27 et celle de la SPA. C'est ainsi que chez les Japonais et chez les Noirs d'Afrique, l'antigène HLA B27 est exceptionnel de même que la pelvi-spondylite rhumatismale. Au contraire la SPA est fréquente chez les Indiens Haïda qui sont porteurs à l'état normal de l'antigène HLA B27 dans 50,5 % des cas.

Il ne paraît pas exister de liaison entre la pelvi-spondylite rhumatismale et le locus D ou le locus DR comme le montre les travaux récents de KEMPLE (64) et de GAUCHER (54). La très forte association entre l'antigène HLA B27 et la spondylarthrite ankylosante montre que la pelvi-spondylite rhumatismale survient avec prédilection sur un terrain particulier dont l'antigène HLA B27 représente l'élément essentiel. L'intérêt pratique de cette association pour l'orientation diagnostique est évident notamment dans les formes frustres ou atypiques (103).

b) Syndrome de FIESSINGER-LEROY-REITER.

Il existe au cours de cette affection une liaison très forte avec l'antigène HLA B27 qui est présent dans 78,1 % des 321 cas publiés (111).

Comme le souligne AMOR (5) 20 % environ des syndromes de FIESSINGER-LEROY-REITER évoluent secondairement vers une pelvi-spondylite rhumatismale.

Dans un certain nombre de cas le syndrome de FIESSINGER-LEROY-REITER apparaît au décours d'une infection à Bedsonia et constitue en réalité une arthrite "réactionnelle". BREWERTON (25) a démontré que l'antigène HLA B27 n'est pas corrélé avec le développement de l'urétrite mais avec les évènements suivants. Ainsi un sujet porteur de l'antigène HLA B27 contractant une urétrite a quarante fois plus de "chance" de faire une arthrite que celui qui n'a pas cet antigène.

c) Rhumatisme des entéropathies et des colopathies.

Il n'existe pas de liaison entre le système HLA et la rectocolite ulcéro-hémorragique ou la maladie de Crohn lorsque ces affections digestives s'accompagnent d'un rhumatisme inflammatoire périphérique. Par contre lorsque les manifestations articulaires prennent l'aspect d'un rhumatisme axial de type pelvi-spondylite, on note une association avec l'antigène HLA B27 dans 76,7 % des cas en moyenne (89).

En pratique la présence de l'antigène HLA B27 au cours d'une colopathie ou d'une entéropathie doit faire rechercher un rhumatisme axial.

d) Rhumatisme psoriasique.

Le rhumatisme psoriasique axial réalise un tableau voisin de la pelvi-spondylite rhumatismale avec arthrite sacro-iliaque et syndesmophytose. Au cours de cette affection tous les auteurs s'accordent pour retenir une liaison forte avec l'antigène HLA B27 présent dans 50 % des cas en moyenne.

FELDMANN (50) note que le rhumatisme psoriasique commence plus tôt (33 ans) chez les sujets porteurs de l'antigène HLA B27 que chez les autres (43 ans) et il a été démontré récemment que les formes homozygotes pour HLA B27 déterminaient des rhumatismes axiaux particulièrement sévères (73).

e) Hyperostose vertébrale ankylosante ou maladie de Forestier.

La maladie de FORESTIER frappe les gens âgés d'au moins cinquante ans et se traduit par une raideur vertébrale indolore. Sur les radiographies de profil de la colonne dorsale, il existe une coulée osseuse continue, épaisse de plusieurs millimètres qui borde les faces antérieures des corps

vertébraux de la 4ème à la 12ème vertèbre dorsale en enjambant les disques intervertébraux.

La caractéristique commune qui unit la maladie de FORESTIER, la spondylarthrite ankylosante et les spondyloarthropathies secondaires est l'existence de formations osseuses anormales au niveau de la colonne vertébrale.

SHARIPO et collaborateurs (107) ont étudié la fréquence de l'antigène HLA B27 chez 47 malades atteints de la maladie de FORESTIER et ont trouvé une augmentation significative ($p < 0,001$) de l'antigène HLA B27 au cours de l'hyperostose vertébrale ankylosante. Par la suite ces mêmes auteurs ont formulé l'hypothèse selon laquelle il existerait une association entre l'antigène HLA B27 et certains gènes contrôlant l'apparition de structures osseuses anormales au niveau de la colonne vertébrale (106). D'autres auteurs (27 - 98) n'ont pas retrouvé d'augmentation de l'antigène HLA B27 au cours de la maladie de FORESTIER et l'hypothèse de SHARIPO n'a pas pu être confirmée.

B) Autres états pathologiques.

Rhumatologie :

- récemment il a été trouvé que la polyarthrite rhumatoïde était associée à DW4 et DR4 (78 - 114).

- il existe une liaison forte entre l'antigène HLA DW3 trouvé dans 46 % des cas contre 16 % chez les témoins par GERSHWIN (55) au cours de l'arthrite rhumatoïde juvénile. Par contre les pelvi-spondylites rhumatismales à début infantile sont liées étroitement à l'antigène HLA B27.

- récemment REINERTSEN (96) en étudiant 41 cas de lupus érythémateux disséminés note une élévation significative des antigènes HLA DRW2 et HLA DRW3. Ce travail demande confirmation.

- dans la chondrocalcinose articulaire diffuse,NYULASSY (92) avait montré une forte proportion de l'haphotype HL - A2, W5 dans une famille dont plusieurs membres présentaient la maladie. Une étude récente de MEGARD et BETUEL (81) fait état d'une augmentation de HLA B15 chez les gens âgés atteints de chondrocalcinose (41 % contre 11 % chez les témoins).

Cancérologie :

Nous avons déjà parlé des associations avec les hémopathies malignes qui sont négatives.

En ce qui concerne les tumeurs solides, il faut signaler que, dans le cancer du naso-pharynx atteignant les Chinois du Sud de la Chine émigrés à Singapour, il existe une association avec les antigènes A2 et BW46 (90). Toutefois cet antigène n'est présent que chez les Mongoloïdes et cette association n'a pas été retrouvée chez les Tunisiens porteurs de ce genre de cancer (18).

Neurologie :

La sclérose en plaque est associée à DW2, la liaison est aussi forte avec DR W2.

Dermatologie :

Les associations portent sur :

Psoriasis avec B13, B17, CW6, DR7
Maladie de Behcet avec B5
Dermatitis herpétiformis : B8, DW3.

Endocrinologie :

- Dans l'hyperplasie surrénale congénitale due à un déficit en 21 hydroxylase le gène codant pour cet enzyme se trouve situé dans la région HLA car si l'association ne porte pas sur un antigène HLA défini, par contre, au sein d'une famille les enfants atteints sont toujours HLA identiques entre eux (46).

- dans la maladie de Basedow l'association porte sur B8, DW3 et DR3.

- le diabète insulino dépendant offre des associations complexes variables selon les pays.

Hépato-gastro-entérologie

- L'hémochromatose idiopathique (H.I.) est fortement associée avec A3 et B14, la transmission se faisant sur un mode récessif (110). Les études récentes de FAUCHET, SIMON et al (49) précisent que le gène de l'H.I. est situé dans la région HLA.

- dans la maladie coeliaque ou entéropathie sensible au gluten, il existe une augmentation significative de B8 mais surtout une augmentation significative de DR W3 et DR W7 (19 - 93).

- Déficit en composant C2 du système du complément

Plus de 30 observations de déficit homozygote en C2 ont été publiées (la bibliographie détaillée figure dans la référence 60). Ces déficits en C2 sont quelquefois observés chez des sujets en bonne santé, mais le plus souvent chez des sujets atteints d'affections de nature immunologique. La particularité génétique des déficits en C2 est leur transmission étroite avec les groupes HLA. Le déficit en C2 est très souvent associé aux groupes HLA - A10 et B18 de sorte que les sujets homozygotes pour le déficit en C2 sont souvent aussi homozygotes pour HLA A10 et B18. L'association avec le groupe HLA DW2 et le groupe S du facteur B (BFS) semble encore plus étroite que l'association avec HLA A10 et B18 (61).

Ainsi la liaison entre le déficit en C2 et l'haplotype HLA -A10, B18, DW2 / BFS constitue un exemple d'association entre un état pathologique et un haplotype particulier.

3. Mécanismes physio-pathologiques.

Un certain nombre de mécanismes ont été proposés pour expliquer les associations entre système HLA et maladies (38). Nous en citerons quelques uns :

A) Récepteurs.

La possibilité que les molécules HLA elles-mêmes ou des molécules codées par des gènes voisins, puissent agir comme récepteurs en particulier

de virus, a été évoquée.

Cette hypothèse paraît peu vraisemblable : de nombreux virus sont capables d'infecter tous les hommes ce qui est incompatible avec l'extrême polymorphisme du système HLA

B) Similitude de structure.

Une similitude de structure entre les molécules HLA et les structures propres aux agents infectieux pourrait conduire à l'impossibilité pour l'organisme de montrer une réponse immune. L'identité de structure conduirait à la tolérance. Aucun argument formel n'a été trouvé chez l'homme en faveur de cette hypothèse.

C) Gènes de la réponse immune.

Les travaux de BENACERRAF sur le cobaye et de Mc DEVITT sur la souris avaient montré que les gènes IR contrôlaient la production d'anticorps à certains antigènes (11).

Chez l'homme l'association maladie - HLA témoignerait d'un déséquilibre de liaison entre le gène HLA en cause et le gène IR prédisposant.

Il faut souligner que l'équivalent des gènes IR n'a pas été démontré formellement chez l'homme.

Le gène IR favoriserait la susceptibilité à la maladie qui serait héritée comme un caractère dominant ou récessif selon les modèles étudiés. La pénétration dans l'organisme d'un antigène (agent infectieux ou autre) serait l'élément déclenchant sur un terrain prédisposé et entraînerait l'induction par le gène IR d'une réponse immune anormale pouvant aboutir à une maladie auto-immune.

D) Hypothèse du soi modifié.

ZINKERNAGEL et DOHERTY (132) ont montré que les lymphocytes d'une lignée de souris infectée par le virus de la chorio-méningite lymphocytaire ne peuvent détruire in vitro que des cellules infectées par le même virus à

condition que cellules effectrices et cellules cibles partagent un allèle de la région H2 (K ou D).

L'interprétation donnée actuellement à ces constatations est que la cible est codée par le complexe H2 : le virus serait capable de modifier à la surface des cellules cibles les antigènes K et/ou D du complexe H2 (ou de molécules codées par des gènes étroitement liés).

Un agent chimique simple comme l'acide sulfonique trinitrobenzène (TNP) peut également modifier les antigènes K ou D. SHEARER (108) a montré que les lymphocytes de souris immunisés in vitro contre des cellules de la même lignée modifiées par le TNP ne pouvaient lyser que des cellules traitées par le TNP identiques au complexe H2.

Chez l'homme l'intervention des antigènes HLA dans les maladies auto-immunes pourrait cadrer avec ce modèle : une anomalie immunologique, peut être héréditaire, pourrait rendre les lymphocytes T immuns incapables d'éliminer les cellules dont les antigènes de surface auraient été modifiés. Se développeraient alors des troubles chroniques de type auto-immuns localisés à l'organe pour lequel le virus présente un tropisme particulier (38).

E) Gènes de susceptibilité aux maladies.

L'hypothèse la plus vraisemblable est que l'antigène HLA que l'on trouve associé à une maladie n'est pas par lui même impliqué dans la pathologie de la maladie mais serait en déséquilibre de liaison avec un gène prédisposant à cette affection situé sur le chromosome 6 (77). L'antigène HLA ne serait alors qu'un "marqueur innocent" pour un état de susceptibilité individuelle.

Cette hypothèse n'exclut pas un contrôle multifactoriel de la maladie et l'intervention de facteurs de l'environnement.

TABLEAU III : PRINCIPALES CORRELATIONS HLA ET MALADIES

MALADIES	LOCUS A	LOCUS B	LOCUS C	LOCUS D	LOCUS DR
Thyroïdite subaigue		B8		DW1	
Névrite optique				DW2	
Syndrome de goodpasture				DW2	DR2
Sclérose en plaque		(B7 (B8		DW2 DW3	DR2 DR3
Thyroïdite de Hashimoto		B8		DW3	
Dermatite herpétiforme		B8		DW3	
Myasthénie grave		B8		DW3	
Syndrome de Sjögren		B8		DW3	
Maladie de Addisson		B8		DW3	
Maladie de Basedow		B8		DW3	DR3
Hépatite chronique active (non HB s)				DW3	DR3
Glomérulo-néphrite extra membraneuse					DR3
Lupus érythémateux disséminé					DR3
Maladie coeliaque		B8			(DR3 (DR7
Diabète insulino-dépendant		{ B8 { B15, B18		DW3	(DR3 (DR4
Maladie de Berger					DR4
Hémochromatose idiopathique	A3	B14			"DRW6"
Psoriasis vulgaris		B13, B17	CW6		DR7
Para-ostéo-arthropathie neurogène		B18			DR7
Maladie de Behcet		B5			
Déficit en C2 lié à A10/B18/DW2/ BfS					
Déficit en C4 lié à HLA					

TABLEAU 4 : PRINCIPALES CORRELATIONS HLA et MALADIES ARTICULAIRES

MALADIES	LOCUS A	LOCUS B	LOCUS C	LOCUS D	LOCUS DR
Syndrome de FIESSINGER-LEROY-REITER		B27			
Spondylarthrite ankylosante		B27			
Arthrite "réactionnelle" post infectieuse (Yersinia enterocolitica)		B27			
Rhumatisme axial des colo-entéropathies		B27			
Uvéite antérieure aiguë		B27			
Rhumatisme psoriasique central		B27 BW38 B13			
Rhumatisme psoriasique périphérique		B17 BW38 B13			
Polyarthrite rhumatoïde				DW4	DR4

LES PARA-OSTEO-ARTHROPATHIES NEUROGENES

I. DEFINITION.

Le terme de para-ostéo-arthropathie (POA) crée en 1919 par Madame DEJERINE et CEILLIER (40) désigne toutes ossifications néoformées juxta-articulaires péri et para-osseuses, respectant l'intégrité du squelette articulaire et apparaissant essentiellement chez des sujets paraplégiques, mais également au cours d'affections du système nerveux très diverses, accompagnées ou non de paralysies.

Cette définition élimine non seulement les arthropathies nerveuses "strictu sensu" (tabès, syringomyélie, lèpre), qui, si elles peuvent s'assortir d'ossifications de voisinage entraînent avant tout d'importants remaniements articulaires, mais aussi les arthropathies neurotrophiques qui donnent simplement une décalcification plus ou moins étendue des pièces osseuses, à l'exclusion de toute reconstruction de voisinage.

Elle esclut également les ostéomes et les myosites ossifiantes circonscrites post traumatiques qui ne nécessitent aucune atteinte du système nerveux et la myosite ossifiante progressive, maladie de MUNCHMEYER, d'étiologie mystérieuse.

L'affection a été décrite sous diverses dénominations, le terme de para-ostéo-arthropathie neurogène (3) a l'intérêt de situer d'emblée ces ossifications dans leur cadre neurologique.

II. ETIOLOGIES DES POAN

Les para-ostéo-arthropathies neurogènes ne surviennent jamais comme maladie primitive, il s'agit toujours d'une complication d'une autre affection.

a) Les traumatismes médullaires.

Les lésions traumatiques de la moelle (fractures et luxations rachidiennes, blessure par balle, section par arme blanche) viennent en tout premier lieu.

La fréquence des POAN au cours des paraplégies et des tétraplégies traumatiques est extrêmement variable suivant les auteurs. MILLER et O'NEILL (83) n'en mentionnent que 4 % dans une série de 289 cas. BENASSY et coll. (16) estiment qu'en tenant compte des plus petites ossifications hétérotopiques on trouve, lors d'un examen radiographique systématique de tous les cas de paraplégies et de tétraplégies, des POAN dans 80 à 90 % des cas. Cette fréquence tombe à 30 - 40 % si l'on ne retient que les POAN qui peuvent donner lieu à une symptomatologie clinique. Sur une série de 525 cas de lésion médullaire d'origine traumatique traités à l'hôpital Henry Gabrielle à Lyon, l'incidence radiologique des POAN est de 32 % (30) (voir Tableau V).

L'âge et le sexe des sujets n'interviennent pas dans la genèse des POAN qui se voient pourtant avec prédilection chez l'homme jeune en raison de la plus grande exposition aux traumatismes graves.

Le type clinique (spasmodique ou flasque) n'a pas d'influence sur la fréquence des POAN (22). Il n'y a pas de corrélation non plus entre les POAN et les principales autres complications des paraplégiques (escarres, infections urinaires, lithiases urinaires) (13).

Le type d'accident initial, le type d'intervention ne semblent pas avoir d'influence déterminante.

Le niveau de la lésion peut se situer depuis la moelle cervicale jusqu'aux derniers métamères lombaires. Pour certains auteurs (75) plus la lésion est haute plus elle a tendance à se compliquer de POAN, pour d'autres, il n'existe pas de relation entre la fréquence des POAN, le niveau de la lésion et la gravité de l'atteinte médullaire (1 - 59).

b) Les traumatismes crâniens.

Au cours des traumatismes crâniens des POAN comparables à celles des paraplégiques apparaissent soit sur une zone traumatisée lors de l'accident initial soit sur une articulation intacte (12, 16).

Une étude statistique faite à l'hôpital Henry Gabrielle a montré que la fréquence des POAN est de 20 % en cas de traumatisme crânien grave ; cette

fréquence est plus faible en cas d'hémiplégie (voir Tableau V).

Comme il s'agit le plus souvent d'accident de la voie publique, le crâne est touché dans ses portions frontales. En cas de traumatisme apparemment bénin (comme une luxation de l'épaule ou du coude), il suffit qu'initialement il y ait eu un coma même très court pour que se développe une POAN rapidement ankylosante au niveau de l'articulation traumatisée (13 - 15).

Ces POAN ne se produisent qu'autour des articulations drainées par un réseau veineux profond et correspondent grossièrement à la projection des réseaux veineux péri articulaires (12).

Lorsqu'il existe une hémiplégie ou une hémiparésie, c'est du côté paralysé que l'on trouve presque toujours les POAN (13 - 29).

c) Les étiologies non traumatiques.

Les affections médullaires non traumatiques sont plus rarement en cause mais toutes ont été signalées. Sur 258 cas de lésion médullaire non traumatique traités à l'Hôpital Henry Gabrielle, la fréquence des POAN est de 8,52 %.

Toutes les encéphalopathies sont susceptibles d'être accompagnées de POAN y compris lors d'intoxication à l'oxyde de carbone (3 - 94).

Les POAN sont exceptionnelles dans les formes habituelles de la poliomyélite ; par contre on en observe assez souvent dans les formes respiratoires de cette affection (14).

La para-ostéo-arthropathie neurogène est une complication très fréquente du tétanos (127 - 128). Elle est retrouvée 13 fois sur 45 cas de tétanos graves hospitalisés au Service de Réanimation de la Clinique Médicale A de Strasbourg (127) (Tableau VI).

Chez les brûlés, le risque de voir survenir des ossifications est plus grand si la surface brûlée est plus importante, surtout s'il s'agit de brûlures profondes : parmi 77 brûlés à plus de 30 %, 12 d'entre eux (15,5 %) font des ossifications ; si l'on ne considère que les malades brûlés profon-

dément à plus de 30 %, ce chiffre atteint 29,6 % (58).

TABLEAU V : FREQUENCE DES POAN - ETUDE STATISTIQUE FAITE A L'HOPITAL HENRY GABRIELLE DE LYON.

	Traumatisme crânien	Traumatisme médullaire	Lésion non traumatique de la moelle	Hémiplégie
Malades nombre	239	525	258	500
POAN nombre	48	168	22	25
POAN pourcentage	20	32	8,52	5

TABLEAU VI : FREQUENCE DES POAN AU COURS DES PRINCIPALES ETIOLOGIES

	MALADES Nombre	POAN Nbre	POAN %	REFERENCE
Trauma. Médullaire	289	12	4 %	Miller et O'Neill (83)
	68	26	38 %	Déjérine et Ceillier(40)
	30	16	53 %	Liberson (75)
Trauma. crânien	239	48	20 %	Hôpital Henry Gabrielle
Lésion médullaire non traumatique	258	22	8,52 %	Hôpital Henry Gabrielle
Brûlure	131	13	10 %	Hamonet (58)
Tétanos	45	13	29	Warter (127)

III. ANATOMO-PATHOLOGIE.

Les examens anatomo-pathologiques ont montré qu'il s'agit d'os véritable (8 - 101). Les travaux de MAZABRAUD (16) ont permis de préciser l'évolution histologique des POAN. Il s'agit d'une ossification métaplasique qui partant d'un tissu conjonctif dense aboutit en quelques mois à la constitution d'os spongieux mature. L'aspect d'os mature est le plus souvent observé, il est formé de lamelles osseuses harmonieusement juxtaposées et bordées par un endoste réduit à une fine lame conjonctive. Les ostéocytes ont l'aspect des ostéocytes matures. La moelle est adipeuse semée de petites zones d'hématopoïèse.

Ces masses osseuses sont de volume variable, elles sont parfois réduites à l'état de traces mais elles peuvent aussi être gigantesques englobant tout un fémur et, passant en pont autour des articulations, elles réalisent ainsi une véritable arthrodèse.

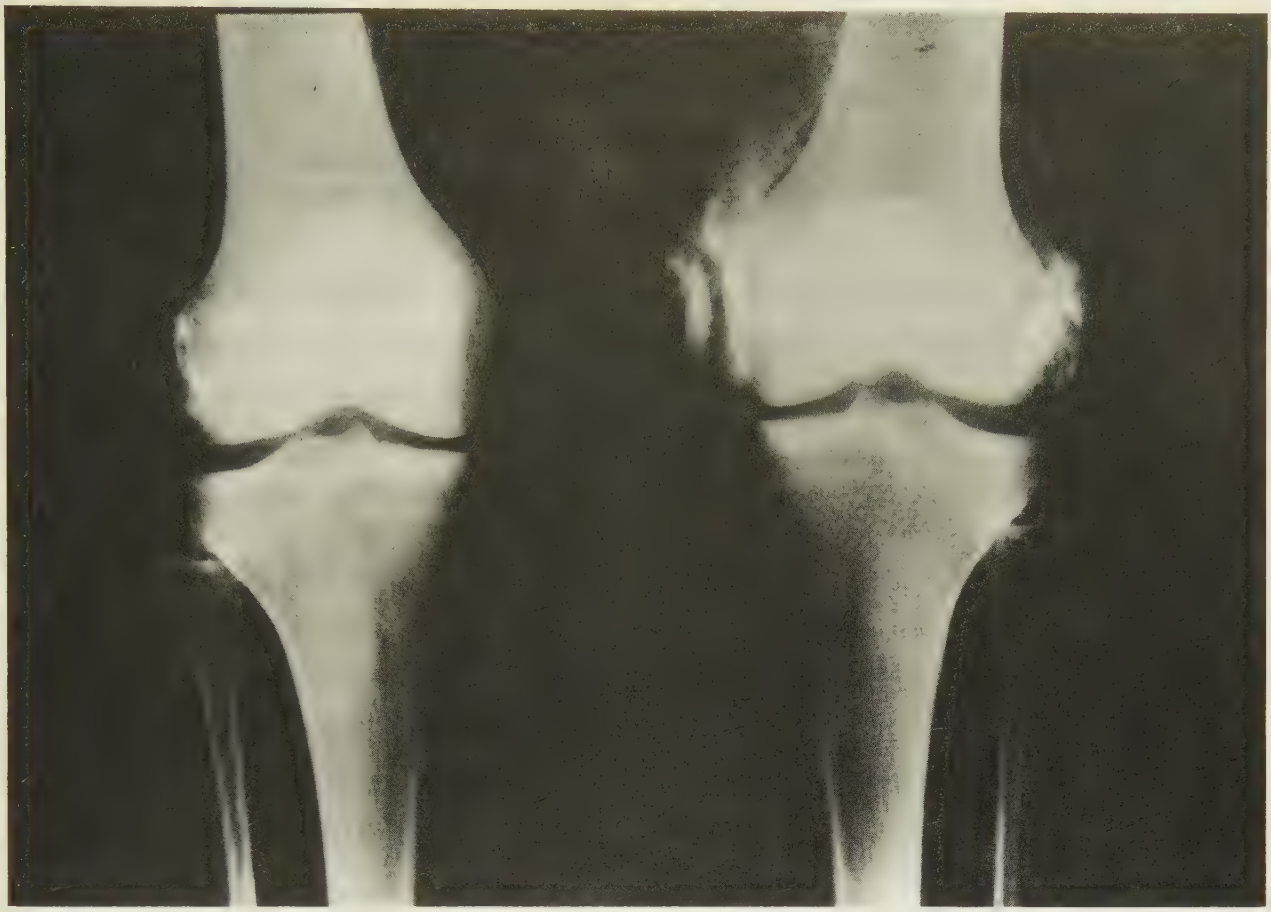
En général lors de son développement, la POAN refoule les vaisseaux et les nerfs et reste indépendante des masses musculaires (14). Parfois, l'ossification englobe les vaisseaux et les nerfs en particulier au niveau de la hanche et l'on peut observer des compressions du nerf crural, causes de paralysies mais ces paralysies par compression sont dans l'ensemble plus rares que l'importance des POAN ne les ferait redouter (15).

A partir d'une étude de 70 cas de POAN opérées, les auteurs (G. GACON, C. DEIDIER) (53) ont remarqué qu'il existait une localisation préférentielle de l'ossification en fonction de l'étiologie. A la hanche, l'ossification est toujours antérieure, volontiers exubérante chez le paraplégique, tandis qu'elle est habituellement postérieure dans les séquelles des traumatismes crâniens.

Au genou, la POAN qui est strictement interne lorsqu'elle complique un traumatisme crânien devient interne et antérieure, intéressant la rotule, dans les cas compliquant une paraplégie. La POAN descend jusqu'à effleurer l'interligne articulaire qu'elle ne dépasse jamais. La raideur complète du genou n'apparaît pas radiologiquement comme liée à l'ossification qui n'atteint jamais le tibia.

Au coude la localisation est caractéristique, toujours interne, jetée entre le cubitus et l'humérus. Elle peut intéresser la fossette olécrânienne englobant l'olécrâne qu'il est malaisé de reconnaître lors de la cure chirurgicale de l'ossification. Dans certains cas de traumatismes crâniens graves ou lors de lésions médullaires hautes, l'ossification interne s'installe et s'étale en avant, apparaissant très visible sur les radiographies de profil.

A l'épaule, l'ossification siège en général sans l'acromion, entre la capsule articulaire et la voûte acromiale.



P.O.A KNEE

P.O.A KNEE

IV. DONNEES PATHOGENIQUES.

Si la lésion du système nerveux central est une condition nécessaire elle ne suffit pas pour que la POAN apparaisse. La POAN semble résulter de la conjonction de plusieurs éléments.

a) Causes générales des POAN.

Mme DEJERINE et CEILLIER (40) furent les premiers auteurs à évoquer le rôle des lésions du système nerveux sympathique médullaire, surtout de la colonne intermédio-latérale. Les désordres vaso-moteurs qui résultent de la lésion sympathique sont à l'origine de modification du conjonctif péri-articulaire (oedème profond, hyperhémie secondaire à la paralysie vaso-motrice) qui devient ossifiable.

D'autres auteurs (3 - 12 - 32 - 94) ont retrouvé facilement cette participation du système sympathique médullaire et ont évoqué la participation dans les affections crânio-encéphaliques de zones sympathiques cérébrales, qui pourraient intervenir dans le processus d'ostéogenèse.

Le rôle de la stase veineuse (97) a été évoqué de même que l'artérialisation du sang veineux dans le territoire paralysé (12 - 14). La variation du pH du sang veineux permettrait aux veines métaphysaires d'entraîner les éléments phospho-calciques des volumineuses métaphyses proximales donnant naissance à une sorte "d'alluvionnement phospho calcique" (69).

Une relative hypoxie fréquente chez ces patients a été avancé (3) de même que le rôle de l'hypoprotéinémie de l'hyperthermie et des oedèmes (37 - 59).

Le rôle du terrain, la possibilité d'une réaction de type immunitaire ont été évoqué pour la première fois par AEGERTER et KIRKPATRICK (2) qui ont avancé l'hypothèse d'une hypersensibilité tissulaire et d'une réponse allergique tissulaire.

b) Causes locales des POAN.

Les microtraumatismes locaux : kinésithérapie "musclée", malades

en contention forcée, contractures au cours du tétanos, etc... auraient un rôle déclenchant et un rôle de focalisation du processus d'ossification au voisinage des articulations (42 - 109 - 130).

On est cependant encore loin de connaître les modifications qui rendent "nucléant" le collagène péri articulaire et la pathogénie exacte des POAN reste du domaine des hypothèses.

-:-

V. ETUDE CLINIQUE.

a) Le siège des POAN.

En général se sont les grosses articulations des membres qui sont le siège des POAN.

Chez les malades paralysés, les POAN ne se développent que dans les régions qui sont le siège de paralysies.

Les POAN restent proximales, elles peuvent être uniques ou multiples, bilatérales, parfois même symétriques.

Le siège habituel des POAN est : (14 - 22 - 94 - 124).

- aux hanches et aux genoux en cas de paraplégie,
- aux hanches, aux genoux, aux coudes et aux épaules en cas de tétraplégie ou d'atteinte cérébrale.

La maladie causale joue un rôle prépondérant dans la localisation anatomique des POAN (53) : fréquence de l'atteinte de la hanche et du genou chez le blessé médullaire, localisation habituelle au coude dans les séquelles de traumatisme crânien, localisation habituelle à l'épaule dans les tétraplégies.

En cas d'hémiplégie, les POAN n'atteignent que les articulations proximales des membres respectant les articulations distales. Les POAN seraient plus fréquentes au coude et à la hanche, très rares du côté du membre sain (29).

L'atteinte des articulations distales est rare : quelques cas de POAN des doigts ont été signalés chez des malades quadriplégiques (35 - 112) ; sur 131 brûlés de 20 % ou plus, hospitalisés au Centre des brûlés de l'Hôpital Cochin de 1961 à 1969, 42 localisations ont été retrouvées, il ressort nettement une prédominance pour les régions suivantes : épaule, coude et genou. Quatre cas de POAN des chevilles ont été observés, les POAN siègeraient 3 fois en regard de la malléole interne et 1 fois sous la malléole externe (58).

Au cours du tétanos, la localisation au coude est la plus fréquente, l'atteinte distale du membre supérieur est possible (127).

b) Les signes cliniques de début.

La POAN débute le plus souvent entre deux semaines et trois mois après l'atteinte neurologique par une inflammation péri articulaire d'apparition très rapide d'un jour à l'autre. Le plus souvent on constate un gonflement de l'articulation qui est rouge à l'inspection, empâté à la palpation et plus chaude que son homologue (52 - 59 - 65).

Une hydarthrose peut se rencontrer au genou (52 - 63). Une élévation transitoire de la température peut être noté (65 - 74). Une limitation de l'amplitude articulaire est presque toujours rencontrée, elle concerne la flexion du genou, les rotations et la flexion à la hanche, la flexion et l'extension au coude, l'abduction et la rotation externe à l'épaule (84).

A ce stade, les signes inflammatoires locaux et généraux peuvent en imposer pour une phlébite (74 - 130). Il s'agit du seul diagnostic différentiel important, les conditions étiologiques font évoquer la POAN, en cas de doute la phlébographie permet le diagnostic (44), si elle n'est pas possible l'instauration du traitement anticoagulant est licite jusqu'à l'apparition des signes biologiques et radiologiques (44 - 84).

c) Evolution.

Dans les formes vues tardivement ou lorsque la phase de début est passée inaperçue (chez le malade comateux par exemple), on pourra constater un blocage douloureux partiel ou complet d'une articulation (14 - 22) et dans quelques cas l'ossification est perçue au palper, formant une masse dure dans les parties molles.

La latence est possible, la POAN sera alors la découverte d'explorations radiologiques orientées sur les articulations suspectes (94).

Il est très rare que la POAN régresse spontanément, quelques cas ont été signalés chez l'enfant (14 - 23). Habituellement, deux évolutions

spontanées sont possibles : dans certains cas, l'enraidissement articulaire reste minime, dans d'autres cas, pour des raisons peut être immunogénétiques, l'évolution est "pseudo-sarcomateuse" aboutissant à un enraidissement articulaire majeur avec un retentissement fonctionnel catastrophique pour le malade (84 - 85).

Par exemple chez le sujet paraplégique, les POAN habituellement bilatérales siègent aux hanches, l'enraidissement, quand il est total en extension peut interdire la mise en fauteuil roulant du fait de l'absence de flexion des hanches. Dans d'autres cas, c'est la raideur complète des genoux qui empêche une station assise correcte (53).

La raideur articulaire représente donc la séquelle majeure de la POAN et à l'Hôpital Henry Gabrielle de 1970 à 1975, sur 191 POAN, 25 ont dû être opérées pour impératif fonctionnel ce qui constitue 13,1 % des POAN (17). Toutefois, ce pourcentage a nettement diminué au cours des années suivantes.

P.O.A HAND (EXCEPTIONAL)

VI. ASPECTS BIOLOGIQUES ET PARACLINIQUES.

Les modifications biologiques sont retardées ce qui donne une importance de premier ordre aux signes cliniques du début. L'élévation des phosphatases alcalines au dessus de 5 unités Bodanski est un signe fidèle, en général, 2 à 3 jours après l'apparition des signes cliniques (52).

L'hydroxyprolinurie est souvent élevée, plus que la simple immobilisation ne le permettrait. Il semble que ce soit la fraction non dialysable, liée aux polypeptides, de l'hydroxyprolinurie qui soit la plus augmentée (88).

Les signes radiographiques sont toujours retardés par rapport à l'examen clinique suffisamment précoce. Au bout de 4 à 5 jours, une opacité floue à caractère nuageux se remarque en regard de l'articulation (65), elle est mieux visible sur un cliché à pénétration réduite de quelques kilovolts. Puis une zone dense apparaît et les contours de la POAN se précisent progressivement jusqu'à un aspect d'os mature avec travées à bords nets. La POAN n'est habituellement visible avec netteté qu'à partir du 2ème mois (14). Il est capital d'avoir un profil du genou afin de juger de l'extension postérieure de la POAN, cause majeure d'enraidissement et un faux profil de hanche, car la tête, le col ou le trochanter peuvent masquer la POAN débutante (84).

L'image radiologique est différente suivant la localisation et a été très bien décrite par RECORDIER (95).

Fait fondamental : la morphologie du squelette voisin est intacte, les surfaces articulaires et les interlignes sont inchangés. Par contre la décalcification localisée ou diffuse prédominant sur les extrémités articulaires en regard des POAN est quasi constante.

Dans certains cas, l'image radiologique peut s'interpréter comme ostéome post traumatique aussi bien que comme POAN d'autant plus que les deux lésions peuvent apparaître dans les mêmes circonstances étiologiques.

Une autre cause d'erreur concerne le syndrome de Pellegrini-Stieda calcification post traumatique du ligament latéral interne du genou qui réalise des aspects radiologiques superposables à certaines POAN mais l'anamnèse et le contexte clinique permettent la distinction.

En ce qui concerne la confusion avec l'ostéo-sarcome, les antécédents, la multiplicité fréquente des atteintes en cas de POAN, l'aspect radiologique lui-même sont assez caractéristiques pour éviter de recourir à la biopsie.

-:-

VII. THERAPEUTIQUES.

En l'absence d'une explication claire de la survenue des POAN la thérapeutique reste essentiellement symptomatique.

Préventivement, on évitera les mobilisations articulaires violentes. Les massages dits "profonds" sont proscrits aux cuisses mais restent nécessaires pour le drainage veineux et lymphatique des pieds et des mollets en l'absence de phlébite (87).

Il est probable que l'absence d'escarres, un équilibre nutritionnel en particulier protéique correct, le traitement rapide des hyperthermies ont un rôle préventif important. La détection précoce, le jour même, de la survenue de la POAN est un élément capital qui permet un traitement précoce (17). Chacun dans l'équipe soignante est prévenu des signes de début à surveiller. La POAN est recherchée chaque jour :

- par l'inspection
- la recherche avec la main d'une différence de température
- la limitation articulaire apparaissant d'un jour à l'autre
- toute fièvre doit être immédiatement signalée.

La mise en route du traitement peut alors être décidée dans l'immédiat.

L'articulation est refroidie à la glace par des vessies enveloppées de feutre en cas d'anesthésie.

Un anti-inflammatoire est administré : par exemple : oxyphenbutazone (Tandéril R), 600 mg/j par voie orale.

La radiothérapie est utilisée dans un but anti-inflammatoire localisé : 800 à 1000 r en 6 ou 7 séances et en un ou deux champs (56).

La radiothérapie paraît agir en accélérant la maturation de l'ossification qui s'arrête ainsi de progresser.

Les postures sont aussi mises en route le jour même en interrompant les mobilisations de l'articulation menacée, la kinésithérapie active se continuant sur le reste du squelette (17). Ces postures constituent la partie essentielle du traitement. Elles sont alternées : 3 heures de flexion, 3 heures d'extension. Leur amplitude est la plus importante possible pour conserver le meilleur jeu articulaire. Elles sont alternées 24 heures sur 24 heures et doivent être poursuivies tant qu'une tendance à l'ankylose persiste (POAN radiologiquement non matures, phosphatases alcalines élevées, inflammation persistante).

Le relai des postures est pris par l'installation en fauteuil qui met le genou et la hanche dans des postures physiologiques. Le lever est autorisé dès la diminution du syndrome inflammatoire.

Grâce à ce traitement le pourcentage des POAN est resté inchangé mais l'incidence fonctionnelle a été considérablement améliorée : le pourcentage de POAN "chirurgicales" est passé

- de 13,1 p. cent en 1970 - 1975
- à 0 p. cent en 1975 - 1977 (17).

Devant l'ampleur des phénomènes inflammatoires accompagnant certaines POAN un traitement cortisonique a parfois été nécessaire,

D'autres traitements ont été proposés : infiltrations traçantes à la thiomucase R, physiothérapie (ultra-sons, ondes courtes) mais l'efficacité de ces thérapeutiques est incertaine (65).

L'apparition du dissodium éthane-1, hydroxy-1 diphosphonate (HDEP) commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de Didronel apporte un élément thé-

rapeutique intéressant. Son rôle curatif est certain à la dose de 20 mg/kg/jour mais il existe des possibilités de récidive à l'arrêt du traitement et le risque d'ostéomalacie est important en cas de traitement de plus de 3 mois à cette dose (115).

Il arrive qu'une intervention chirurgicale soit nécessaire pour libérer une articulation (53). Avant tout geste chirurgical il faut s'assurer de la non évolutivité de la POAN, sans celà, la récidive de la POAN dans les suites opératoires est certaine. La maturation de la POAN peut être estimée sur la disparition des signes cliniques et sur le retour à la normale des signes biologiques de remaniement osseux (phosphatases alcalines, élimination urinaire de l'hydroxy-proline revenues à la normale) (99). La scintigraphie osseuse quantitative pratiquée à quelques mois d'intervalle prend là tout son intérêt et doit montrer une stabilisation ou une décroissance de l'activité isotopique (100). Aucun de ces examens n'apporte une certitude complète et la plupart des chirurgiens préfèrent empiriquement laisser s'écouler une période de 12 mois au moins avant de tenter tout geste chirurgical. Dans les séquelles de traumatisme crânien, l'arthrolyse associée à une résection de l'ossification apparaît comme la meilleure opération tandis que chez le paraplégiquedevant une localisation à la hanche ou au genou, la résection épiphyso-métaphysaire atypique paraît capable des meilleurs résultats (53).

-:-:-:-

METHODES D'ETUDE

I. TECHNIQUES.

La reconnaissance des antigènes HLA-A, - B, - C, DR, se fait par lymphocytotoxicité. Utilisée d'abord chez la souris, cette technique a été mise au point chez l'homme sous forme de microméthode par TERASAKI (122).

Cette technique qui utilise peu de réactif est remarquablement fidèle ; elle représente actuellement la méthode universellement utilisée pour le typage HLA. Le principe consiste à visualiser par un colorant une réaction cellulaire antigène - anticorps, activée par le complément.

Les progrès rapides réalisés dans la sérologie HLA peuvent être en partie attribués à cette méthode dont son auteur a récemment fait la mise au point (121).

1) Groupage HLA - A et - B.

Le sang périphérique est récolté sur héparine. Les lymphocytes sont obtenus par filtration sur fibre de nylon ; en effet, lors du passage sur cette fibre, les plaquettes, les granulocytes et une grande partie des monocytes sont retenus ; les lymphocytes et les hématies n'adhèrent pas. Le filtrat est additionné de Dextran - 500 qui accélère la sédimentation des érythrocytes. Les lymphocytes demeurent dans le surnageant, les quelques hématies restantes sont lysées par du chlorure d'ammonium.

Après lavage, les lymphocytes sont suspendus dans une solution tamponnée à pH 7,2 additionnée de 20 % de sérum AB, leur nombre est ramené à 2000 par mm^3.

Les antisérums proviennent de multipares, leur spécificité est au préalable établie sur 100 suspensions lymphocytaires, provenant de donneurs dont les groupes HLA - A, - B et - C, ont été déterminés en laboratoire et au cours des différents workshops. Au moins 2 antisérums sont utilisés pour chaque spécificité.

Le complément est un mélange de sérums prélevés chez une centaine de lapins. Il est utilisé brut et vérifié comme dépourvu d'activité cytotoxique.

Le groupage proprement dit consiste à distribuer les différents réactifs dans des plaques dites de Terasaki comprenant 60 petits godets et contenant de l'huile de paraffine pour éviter l'évaporation des réactifs dont les quantités sont faibles. A 1 microlitre (µl) d'antisérum est ajouté 1 ml de lymphocytes (soit 2000 cellules) après incubation de 30 mn à la température du laboratoire, on ajoute 5 µl de complément.

Après 1 heure d'incubation à 37°, la réaction est arrêtée par l'introduction de 4 ml de Formaldéhyde (pH 7,2). Enfin, on ajoute 2 ml d'Eosine Y à 5 %, et on laisse reposer le mélange avant de procéder à la lecture.

Celle-ci se fait avec un microscope inversé à contraste de phase. Les cellules mortes (possédant l'antigène) sont colorées en brun très foncé et augmentées de volume, les cellules qui n'ont pas l'antigène correspondant à l'anticorps approprié, demeurent réfringentes. L'intensité des réactions est exprimée ainsi :

Réaction négative :	0 à 10 % de cellules mortes	0
Réaction douteuse :	10 à 20 % de cellules mortes	+
Réaction positive :	20 à 50 % de cellules mortes	+ +
Réaction positive :	50 à 80 % de cellules mortes	+ + +
Réaction positive :	80 à 100 % de cellules mortes	+ + + +

2) Groupage HLA - DR.

Le principe est le même que le précédent. Seuls varient la méthode d'obtention des lymphocytes B et les temps d'incubation.

Les lymphocytes B sont obtenus en utilisant leur propriété d'adhérence à certains matériaux. Le sang périphérique recueilli sur héparine est dilué avec du sérum physiologique et centrifugé sur un mélange Ficoll - hypaque de densité 1077, selon la technique de BOYUM (24). On obtient un anneau contenant les cellules mononucléées. Ces cellules sont suspendues dans un milieu de culture additionné de 20 % de sérum AB et déposées dans des

seringues contenant de la fibre de nylon lavée au préalable alternativement avec HCl (0,1 N) et du sérum physiologique. On laisse la suspension imprégner toute la fibre pendant 30' à 37° C. La fibre est ensuite rincée avec du milieu, cette étape enlève les cellules non adhérentes (les lymphocytes T). La fibre est alors enlevée de la seringue, étalée dans une boite de Pétri contenant du milieu de culture et dilacérée délicatement pour détacher les lymphocytes B.

La suspension cellulaire est centrifugée et le culot lavé ; celui-ci contient 80 % de lymphocytes B, le reste est constitué de monocytes et de rares lymphocytes T. La pureté en lymphocytes B est vérifiée par la présence d'Ig de surface, révélée par une anti-Ig fluorescente de lapin anti-homme (Institut Pasteur).

Les lymphocytes B sont amenés à 2000/mm^3. Le mélange se fait dans les plaques de Terasaki revêtues d'huile de paraffine.

La technique se déroule ainsi :

1 µl d'antisérum et 1 µl de lymphocytes sont mis en contact pendant une heure à 20° C. L'incubation avec 5 µl de complément est poursuivie pendant 2 heures à 20° C. L'addition de formol, d'éosine, et la lecture se font comme pour le groupage HLA - A et - B.

En ce qui concerne les antisérums obtenus chez les multipares, ceux-ci sont absorbés sur plaquettes (1 g pour 1 ml de sérum), de façon à éliminer l'activité anti-HLA A, B ou C.

La spécificité anti DR de ces sérums est établie en laboratoire sur les lymphocytes de donneurs dont les groupes DR ont été établis par des antisérums locaux connus ou provenant de la 8ème "Workshop".

Cette technique mise au point dans le laboratoire d'histocompatibilité est utilisée depuis 1976, elle s'est avérée reproductible et fiable. Elle présente aussi l'avantage de fournir, à partir de prélèvement de départ, les lymphocytes B et les lymphocytes T provenant du même individu. L'utilisation conjointe de ces deux variétés de lymphocytes permet de vérifier si l'absorption des antisérums a été correctement conduite ; les sérums anti-DR absorbés sur plaquettes ne doivent pas réagir sur les lymphocytes T.

II. TESTS STATISTIQUES.

La comparaison entre la fréquence antigénique HLA - A, - B et DR obtenue chez les malades et celle qui existe dans le collectif de donneurs de sang normaux, servant de population témoin, a été faite selon la méthode de WOOLF exposée par SVEJGAARD (119).

Nous résumons brièvement la méthode : on compte le nombre d'individus positifs et négatifs pour chaque antigène ; a et b représentent les chiffres de la population malade, c et d ceux de la population saine.

	ANTIGENE	
	Positif	Négatif
Malades	a	b
Témoins	c	d

Le risque relatif $X = \frac{a\,d}{b\,c}$

S'il n'y a pas de différence, X doit être proche de 1. Les valeurs nettement supérieures ou inférieures à 1 sont estimées par le test au X^2

$$X^2 = W\,Y^2$$

y = log. naturel de X

W = 1/V

V représente la variance $= \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$

Quand a ou b = 0, ce qui signifie absence de l'antigène considéré - ce qui arrive souvent dans de petites séries pour des antigènes rares - la valeur de X ne peut être calculée. Il faut donc utiliser la formule de HALDANE :

$$X = \frac{(2a + 1)\ (2d + 1)}{(2b + 1)\ (2c + 1)}$$

$$v = \frac{1}{a + 1} + \frac{1}{b + 1} + \frac{1}{c + 1} + \frac{1}{d + 1}$$

La valeur de X^2 obtenue donne la probabilité (p) que l'effet mesuré soit dû au hasard. Par exemple pour $X^2 = 3,8$ et 1 degré de liberté, $p = 0,5$ c'est à dire 5 chances sur 100 que l'effet soit imputable au hasard. Or, quand on fait un groupage HLA en déterminant 20 antigènes différents, il y a 1 chance sur 20 - soit 5 % - qu'une valeur s'écarte de la normale représentée par la fréquence de l'antigène dans la population saine.

Pour éviter cet écueil, il faut multiplier la valeur de p par le nombre d'antigènes testés, ceci représente la valeur de p corrigé (pc).

En pratique, des valeurs significatives, quand on détermine 25 antigènes, sont obtenues avec un chiffre de X^2 supérieur à 11.

-:-:-:-

R E S U L T A T S

I. PREMIERE ETUDE (voir article Presse Médicale 1978) (86)

OCTOBRE 1978

Nous avons étudié le système HLA (locus A et B) chez 68 blessés médullaires, 43 avec POAN vérifiées radiologiquement, 25 sans POAN. L'étude statistique a été menée par rapport à une population de 341 témoins.

TABLEAU VII :

	CONTROLES N = 341		MALADES avec POAN N = 43		MALADES sans POAN N = 25	
	N	%	N	%	N	%
HLA B 18	27	7,6	11	25,6	0	0

Il n'est pas apparu de modification de la répartition antigénique du locus A. En revanche, il existe une augmentation significative de la fréquence (X^2 = 12,5 et p = 0,0004 pour 1 dl) de l'antigène HLA B 18 : 25,6 % chez les sujets porteurs de POAN contre 7,6 % dans la population témoin. De plus, aucun sujet présentant une lésion médullaire sans POAN n'a été retrouvé porteur de B 18 (Tableau VII).

Enfin, si l'on ne retient que les POAN majeures, d'aspect tumoral, très enraidissantes, au nombre de 14, la proportion de B 18 + est de 50 % (Tableau VIII).

TABLEAU VIII :

SUJETS ETUDIES	Nombre		% B 18	
POAN majeures	14	43	50	25,6
POAN mineures	29		14	
Pas de POAN	25		0	
Témoins	341		7,6	

II. DEUXIEME ETUDE (voir Référence 85) MAI 1980

Aux 68 blessés médullaires de la première étude, nous avons ajouté 32 traumatisés crâniens graves (plus de 3 semaines de coma), 23 avec POAN et 9 sans POAN

TABLEAU IX :

MALADES	POAN +	POAN -
Blessés médullaires	43	25
Traumatisés crâniens graves	23	9
TOTAL	66	34

TABLEAU X :

	TEMOINS N = 341		MALADES POAN + N = 66		MALADES POAN − N = 34	
H L A	N	%	N	%	N	%
A1	74	21,7	17	25,7	7	20,0
A2	177	51,9	31	46,9	16	47,0
A3	79	23,2	21	31,9	11	32,0
A9	78	22,9	14	21,0	9	26,0
A10	26	7,6	10	15,0 *	4	11,0
A11	50	14,7	9	13,6	4	11,0
A28	28	8,2	5	7,5	0	0,0
A29	42	12,3	6	9,0	4	11,0
AW30	33	9,7	8	12,1	4	11,0
AW32	29	8,5	2	3,0	3	8,8
AW33	4	1,2	0	0,0	0	0,0
B5	54	15,8	12	18,0	9	26,0
B7	74	21,7	7	10,0	4	11,0
B8	61	17,1	9	13,0	5	14,0
B12	100	29,3	15	22,7	9	26,0
B13	14	4,1	3	4,5	1	3,0
B14	23	6,7	6	9,0	2	5,8
B15	36	10,5	5	7,5	2	5,8
BW16	14	4,1	5	7,5	4	11,0
B17	28	8,2	9	13,0	3	8,8
B18	26	7,6	17	25,7 °	0	0,0 +
BW21	24	7,0	6	9,0	5	14,0
BW22	13	3,8	0	0,0	2	5,8
B27	24	7,0	7	10,0	5	14,0
BW35	75	22,0	17	25,7	6	17,6
B40	33	9,7	3	4,5	2	5,8

* A10 POA pos./témoins $X^2 = 4,17$ non significatif

° B18 POA pos./témoins $X^2 = 17,7$ $p = 0,00003$ p corrigé = 0,0007

\+ B18 POA pos./POA nég. $X^2 = 9,27$ $p < 0,001$ p corrigé = non significatif

III. TROISIEME ETUDE : Nouveaux malades présentés au cours du 8e "Workshop" international d'histocompatibilité 1980 (20 - 21).

Nous avons étudié le système HLA locus A, - B, - C et DR dans un groupe de 31 malades (29 de Lyon et 2 de Strasbourg) présentant des lésions traumatiques du système nerveux central et chez 19 amputés qui ont développé des ossifications anormales au niveau de leurs moignons.

Les lésions sont de nature traumatique (accident de la route ou accident professionnel). Les malades étaient en bonne santé avant leur accident.

L'âge moyen est de 31 ans pour les POAN et de 41 ans pour les amputés.

TABLEAU XI : REPARTITION DES MALADES.

	SEXE			Trauma médullaire	Trauma crânien	Trauma médullaire et Trauma crânien
	H	F	Nbre			
POAN	21	10	31	21 (68 %)	9 (30 %)	1 (2 %)
Amputés	15	4	19	---	---	---

Les études ont été conduites avec les antisérums de la 8ème Conférence Internationale d'Histocompatibilité (voir réf. 20). Ces antisérums sélectionnés provenaient des plus importants laboratoires d'histocompatibilité dans le monde :

178 antisérums anti HLA - A, - B, - C
118 antisérums anti HLA - DR.

TABLEAU XII : FREQUENCE (%) DES ANTIGENES HLA - DR DANS LES POAN CHEZ LES AMPUTES

H L A DR	CONTROLES N = 100	POAN N=28	AMPUTES N = 19
1	21	7	5
2	20	14,3	36,8
3	18	25	10,5
4	25	32	26,3
5	25	21	15,8
6	7	0 °	0 °
7	17	57 +	42 °
8	6	7	0 °
Blank	61	35,7	63

° Non significatif

+ DR7 POAN/témoins : $X^2 = 16,38$ $Pc < 0,0006$

TABLEAU XIII : FREQUENCE (%) DES ANTIGENES HLA - A, - B, - C dans les POAN et chez les amputés

LOCUS A	CONTROLES N = 100	POAN N=31	AMPUTES N=19
1	26	29	16
2	50	31	47
3	23	29	11
11	15	10	16
23	3	13	5
24	24	13	21
25	1	0	0
26	5	0	0
28	7	13	11
29	10	13	16
30	5	0	5
31	8	13	11
32	10	13	21
33	4	6	5
34	0	3	5
36	0	0	0
/	9	13	10

LOCUS C			
1	6	3	0
2	19	13	5
3	20	16	0
4	18	16	0
5	11	16	26
6	16	23	21
7	22	29	32
-	88	84	116

LOCUS B	CONTROLES N = 100	POAN N=31	AMPUTES N=19
7	16	10	22
8	12	10	5
13	2	4	11
14	8	13	5
18	10	23	5
27	7	16	0
35	14	13	5
37	5	0	5
38	6	3	5
39	5	0	11
41	2	6	0
42	1	0	0
44	22	19	42
45	0	3	16
47	1	3	0
48	0	0	0
49	6	6	15
50	1	0	0
51	19	20	26
52	3	6	0
53	3	0	0
54	0	0	0
55	4	3	0
56	2	0	0
60	9	3	5
61	6	0	0
62	8	3	0
63	1	0	0
57	5	10	10
58	5	10	0
BW59	2	3	0
--	13	10	10

IV. QUATRIEME ETUDE : Objet de cette thèse.

Aux 31 malades présentés au 8e "Workshop" nous avons ajouté 14 malades : 10 blessés médullaires et 4 traumatisés crâniens. Ces 45 malades ont été présentés en partie au 4ème Congrès International d'Immunologie (Paris Juillet 80).

TABLEAU XIV

	SEXE			Trauma médullaire	Trauma crânien	Trauma médullaire et Trauma crânien
	H	F	Nbre			
POAN	31	14	45	31 (69 %)	13 (29%)	1 (2 %)

TABLEAU XV :

HLA A	CONTROLE N=100	POAN N=45
1	26	31
2	50	35
3	23	27
11	15	7
23	3	9
24	24	16
25	1	2
26	5	0
28	7	9
29	10	13
30	5	7
31	8	9
32	10	9
33	4	4
34	0	2
BLANK	9	20

HLA C	CONTROLE N=100	POAN N=31
1	6	3
2	19	13
3	20	16
4	18	16
5	11	13
6	16	23
7	22	29
BLANK	88	87

HLA B	CONTROLE N=100	POAN N=45
7	16	13
8	12	11
13	2	7
14	8	9
* 18	10	24,5
27	7	13
35	14	11
37	5	9
38	6	2
39	5	0
41	2	9
42	1	0
44	22	20
45	0	2
47	1	2
48	0	0
49	8	7
50	1	0
51	19	18
52	3	7
53	3	0
55	4	4
56	2	0
60	9	2
61	6	0
62	8	2
63	1	0
57	5	7
58	5	7
8W59	2	2
BLANK	13	10

HLA DR	CONTROLE N=100	POAN N=42
1	21	12
2	20	21
3	18	21
4	25	26
5	25	31
6	7	3
* * 7	17	45
8	6	5
BLANK	61	36

* B 18 POAN pos./contrôles X^2 = 5,23 pc non significatif
* * DR 7 POAN pos./contrôles X^2 = 12,46 pc = 0,004

Dans cette thèse tous les malades sont repris :

					TOTAL
	1e Etude	43 POAN +	25 POAN -	Blessés méd.	68
	2e Etude	23 POAN +	9 POAN -	Trauma. Crân.	32
8e Workshop	3e Etude	31 POAN +	---	B M = 21 T C = 9 les 2 = 1	31
4e Congrès Immun.	4e Etude	14 POAN +		B M = 10 T C = 4	14
		111 POAN +	34 POAN -		145

Les fréquences des antigènes HLA - A et B seront comparées à celles de 500 donneurs de sang normaux typés depuis 1978 au laboratoire de façon à avoir une comparaison homogène des antigènes en cause car nous ne disposons pas de tous les antisérums définissant les nouvelles divisions des antigènes HLA par exemple BW 17 scindé en BW57, BW58. De plus les anciens malades n'avaient pas été groupés en HLA avec ces antisérums internationaux de provenance récente.

Les antigènes HLA - C et HLA - DR seront comparés aux 100 donneurs de sang normaux groupés avec nos antisérums et ceux de la 8ème Workshop.

TABLEAU XVII :

P.O.A. Malades anciens (n = 66), + Nouveaux (n = 45).

4e Congrès d'Immunologie et 8e Workshop. TOTAL = 111

	CONTROLES N=500		POA POS. (N=111)		POA NEG (N=34)	
LOCUS A	N	%	N	%	N	%
1	115	23	31	27,9	7	20
2	250	50	47	42,3	16	47
3	106	21,2	33	29,7	11	32
9	128	25,6	25	22,5	9	26
10	59	11,8	11	9,9	4	11
11	57	11,4	12	10,8	4	11
28	34	6,8	9	8,1	0	0
29	54	10,8	12	10,8	4	11
W30	59	11,8	11	9,9	4	11
W31	6	1,2	4	3,6	0	0
W32	43	8,6	6	5,4	3	8,8
W33	15	3	2	1,8	-	-
W34	-	-	1*	2	-	-
---	74	14,8				
LOCUS B						
5 (51-52)	88	17,6	23	20,7	9	26
7	77	15,4	13	11,7	4	11
8	74	14,8	13	11,7	5	14
12 (44-45)	150	30	25	22,5	9	26
13	25	5	6	5,4	1	3
14	39	7,8	10	9	2	5,8
15	65	13	6	5,4	2	5,8
16 (38-39)	30	6	6	5,4	4	11
17 (57-38)	44	8,8	15	13,5	3	8,8
18	57	11,4	28	25,2 °	0	0
27	31	6,2	13	11,7	5	14
37	23	4,6	4	3,6	-	--
40 (60-61)	55	11	4	3,6	2	5,8
41	11	2,2	4	3,6	-	-
21 (49-50)	33	6,6	9	8,1	5	14
22	33	6,2	2	1,8	2	5,8
35	102	20,4	22	19,8	6	17,6
--	72	14,4				

* testé sur 45 malades

° X^2 = 14,4 pc : 0,0025

P.O.A.

LOCUS C	CONTROLES (N=100) N	%	POA POS (N=31) N	%
W1	6	6	1	3,2
W2	19	19	4	13
W3	20	20	5	16
W4	18	18	5	16
W5	11	11	4	13
W6	16	16	7	22,5
W7	22	22	9	29
--	88	88		

LOCUS DR	CONTROLES (N=100) N	%	POA POS (N=42) N	%
1	21	21	7	12
2	20	20	9	21
3	18	18	9	21
4	25	25	11	26
5	25	25	13	31
W6	7	7	1	3
7	17	17	9	45 +
8	6	6	2	5
-	61	61	15	36

+ $X^2 = 12,4$ pc = 0,004

D I S C U S S I O N

I. ASSOCIATION ENTRE ANTIGENES HLA et PARA-OSTEO-ARTHROPATHIE NEUROGENE CHEZ LES BLESSES MEDULLAIRES ET CHEZ LES TRAUMATISES CRANIENS GRAVES.

Notre étude des antigènes HLA (locus A, B et C) chez 111 malades présentant des POAN par rapport à une population de 500 témoins, montre une augmentation significative (X^2 = 14,4 et pc = 0,0025) de la fréquence de l'antigène HLA B18 : 25,2 % chez les sujets porteurs de POAN contre 11;4 % dans la population témoin ce qui confirme les résultats des deux premières études.

Chez les 31 malades présentés au 8ème Workshop International d'Histocompatibilité (20) il existe une augmentation identique de la fréquence de B18 (23 %) mais cette augmentation n'apparaissait pas statistiquement significative en raison du petit nombre de contrôles sains, mais si nous envisageon l'ensemble des malades comparé à 500 sujets normaux, l'association avec B18 demeure significative. Par ailleurs, la 3ème étude montre que 57 % des malades POAN + (16/28) possèdent l'antigène DR7 ; cette augmentation de la fréquence de DR7 est significative (X^2 = 16,38 et pc < 0,0006). Le pourcentage de DR7 est le même (55 %) chez les traumatisés médullaires (10/18) et chez les traumatisés crâniens (5/9). Le malade avec les deux lésions neurologiques possède l'antigène DR 7.

Dans la 4ème étude, l'antigène DR7 a été retrouvé chez 45 % des malades et chez 17 % des témoins ce qui est significatif (X^2 = 12,4 et pc = 0,004).

Une augmentation de la fréquence de l'antigène HLA B18 avait été trouvée par NYULASSI (92) dans la chondrocalcinose articulaire (antigène B18 présent chez 23,1 % des malades et chez 5,16 % des témoins) mais p corrigé n'était pas significatif (p = 0,003 et pc = 0,66). Aucune augmentation de fréquence des antigènes HLA n'a été trouvée par SHMUEL WEISS et collaborateurs chez 12 traumatisés crâniens et 8 blessés médullaires qui ont développé des POAN (129).

Une étude récente du système HLA chez 24 malades (21 blessés médullaires et 3 traumatisés crâniens graves) avec des POAN n'a pas montré d'augmentation significative de fréquence des antigènes HLA (HUNTER) (62).

Ces données qui semblent apparemment contredire nos résultats peuvent s'expliquer par le fait que le nombre de malades présenté dans les études de WEISS et de HUNTER est faible (respectivement 20 et 24 malades). De plus pour qu'une étude des antigènes HLA soit statistiquement valable un certain nombre de principes doit être respecté : les malades doivent être de la même ethnie que la population témoin et dans l'analyse des résultats il faut rassembler les malades pour qui les critères cliniques, radiologiques et évolutifs sont les mêmes (voir chapitre HLA et maladies).

II. MISE EN EVIDENCE DE L'EXISTENCE D'UNE POPULATION A RISQUE DE POAN PAR L'ETUDE DU SYSTEME HLA.

L'association de certaines maladies avec le système HLA et notamment avec l'antigène HLA B27 a montré qu'il existait un terrain favorable au développement des maladies articulaires. Il existe en effet une "famille" de rhumatismes caractérisée par leur association étroite avec l'antigène HLA B27. Ce sont la spondylarthrite ankylosante, le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, les spondylites des colo-entéropathies et les arthrites "réactionnelles" post infectieuses, le rhumatisme psoriasique central. L'augmentation de la fréquence de l'antigène B27 traduit vraisemblablement un déséquilibre de liaison dans le système HLA ; ce facteur génétique n'est pas suffisant pour déclencher ces maladies qui apparaissent comme étant polyfactorielles. Les facteurs infectieux occupent certainement une place très importante dans le déclenchement de la maladie.

Les incidences pratiques des associations entre l'antigène HLA B27 et les maladies articulaires sont très importantes. La découverte de l'antigène B27 au cours d'un rhumatisme inflammatoire ouvre un éventail de possibilités diagnostiques au premier plan desquelles se situent la pelvispondylite rhumatismale, le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ou plus rarement le rhumatisme psoriasique central. Le groupage leucocytaire a également un intérêt majeur chez l'enfant pour dissocier les polyarthrites juvéniles. La présence de l'antigène HLA B27 est un argument très important en faveur d'une

pelvispondylite rhumatismale ; son absence, ou la présence de l'antigène HLA-DW3, sont au contraire, des éléments en faveur d'une polyarthrite de type rhumatoïde (55).

La POAN peut survenir comme complication au cours de nombreux états pathologiques (tétanos, brûlures...) mais elle est très fréquente chez les malades présentant une lésion traumatique du système nerveux central. Le rôle du terrain dans la pathogénie des POAN a été évoqué pour la première fois par AEGERTER et KIRKPATRICK (2) qui ont avancé l'hypothèse d'une hypersensibilité tissulaire et d'une réponse allergique tissulaire. Notre étude tend à confirmer ce rôle du terrain en montrant que la survenue des POAN chez les blessés médullaires et les traumatisés crâniens est favorisée chez certains sujets qui possèdent les antigènes HLA-B18 et DR7.

Au sein même des POAN, il convient de distinguer les formes mineures, surtout radiologiques, peu enraidissantes et les formes majeures d'évolution "pseudo-sarcomateuse", très inflammatoires et qui sont peut être liées préférentiellement à la présence de B18 (voir 1ère étude).

Il faut bien souligner que tous les malades qui ont développé des POAN ne sont pas porteurs des antigènes B18 et DR7, les gènes B18 et DR7 interviennent donc probablement avec d'autres gènes situés sur le chromosome 6 ou sur d'autres chromosomes.

Il faut aussi insister sur le fait que, contrairement à ce qui se passe pour les rhumatismes inflammatoires, l'étude du système HLA au cours des POAN ne présente pas d'intérêt diagnostique. Le diagnostic de POAN repose essentiellement sur les signes cliniques du début : inflammation péri-articulaire d'apparition rapide d'un jour à l'autre, accompagnée de limitation de l'amplitude articulaire (voir chapitre POAN). Par ailleurs le groupage HLA ne saurait être un examen de routine. Cet examen de réalisation délicate nécessite un laboratoire spécialisé ; le typage des locus D et DR pose de difficiles problèmes techniques qui ne sont pas encore complètement résolus. A la nomenclature cet examen est côté B200.

III. LA PATHOGENIE DES POAN ; LE ROLE DU TERRAIN.

Le mécanisme pathogénique exact des POAN reste jusqu'à ce jour du domaine des hypothèses. La POAN ne relève sûrement pas d'une seule origine, elle semble au contraire résulter de la conjonction nécessaire de plusieurs éléments. Mais toujours se dégage la nécessité de l'association en proportion variable de facteurs généraux : lésion nerveuse cérébro-spinale et sympathique et de facteurs locaux : microtraumatismes, contractures, etc...

Mme DEJERINE et CEILLIER (40) furent les premiers auteurs à invoquer le rôle des lésions du système nerveux sympathique médullaire, surtout de la colonne intermédio-latérale.

Après eux d'autres auteurs (3 - 12 - 94) admirent facilement cette origine sympathique non seulement dans les atteintes médullaires, mais aussi, dans les affections cranio-encéphaliques, par atteinte de zônes sympathiques cérébrales qui pourraient intervenir dans le processus d'ostéogenèse.

1. Les facteurs qui rendent "nucléant" le collagène péri-articulaire.

Il a été démontré que l'ostéoporose sous-lésionnelle du paraplégique est liée à un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation d'un os dont l'activité métabolique est importante au moins au début.

L'élimination urinaire de l'hydroxyproline chez la paraplégique est en effet accrue et les différents paramètres du métabolisme calcique soulignent cette hyperactivité métabolique de la trame protéique et de la composante minérale de l'os (33). La résorbtion osseuse considérable, mise en évidence par les examens radiologiques, l'étude histologique quantitative et la mesure de l'excrétion urinaire du calcium et de l'hydroxyproline est secondaire à une augmentation de l'activité ostéoclasique. La destruction osseuse sous lésionnelle est donc un phénomène primaire, lié à une altération métabolique locale qui engendre des perturbations du métabolisme phosphocalcique qui, à leur tour, entraînent une réduction de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne alors que celle de la calcitonine est conservée (déséquilibre parathormone/calcitonine) (34).

Dans tous les cas où elles se forment, les POAN sont associées à des facteurs locaux de nature traumatique ou microtraumatique qui jouent au niveau d'une ou de plusieurs articulations un rôle de focalisation du processus d'ossification pathologique. Les POAN apparaissent en effet dans les affections où les étirements musculo-tendineux sont la règle, comme on le voit dans le tétanos (opisthotonos), les brûlures (rétractions musculaires fréquentes), certains comas (rétractions musculaires par attitude mal corrigée) et, enfin, la paraplégie. Il n'est pas invraisemblable qu'à la suite de ces microtraumatismes locaux, le tissu musculaire traumatisé soit le siège d'une prolifération fibroblastique cicatricielle. La différenciation des fibroblastes et des tissus de cicatrisation pourrait alors être influencée par le déséquilibre parathormone-calcitonine qui induirait leur transformation en ostéoblastes (34). Cette stimulation des ostéoblastes expliquerait par ailleurs l'aptitude particulière des paraplégiques et des traumatisés crâniens à construire de l'os leur permettant de consolider rapidement les fractures qui ont pu survenir lors de l'accident initial.

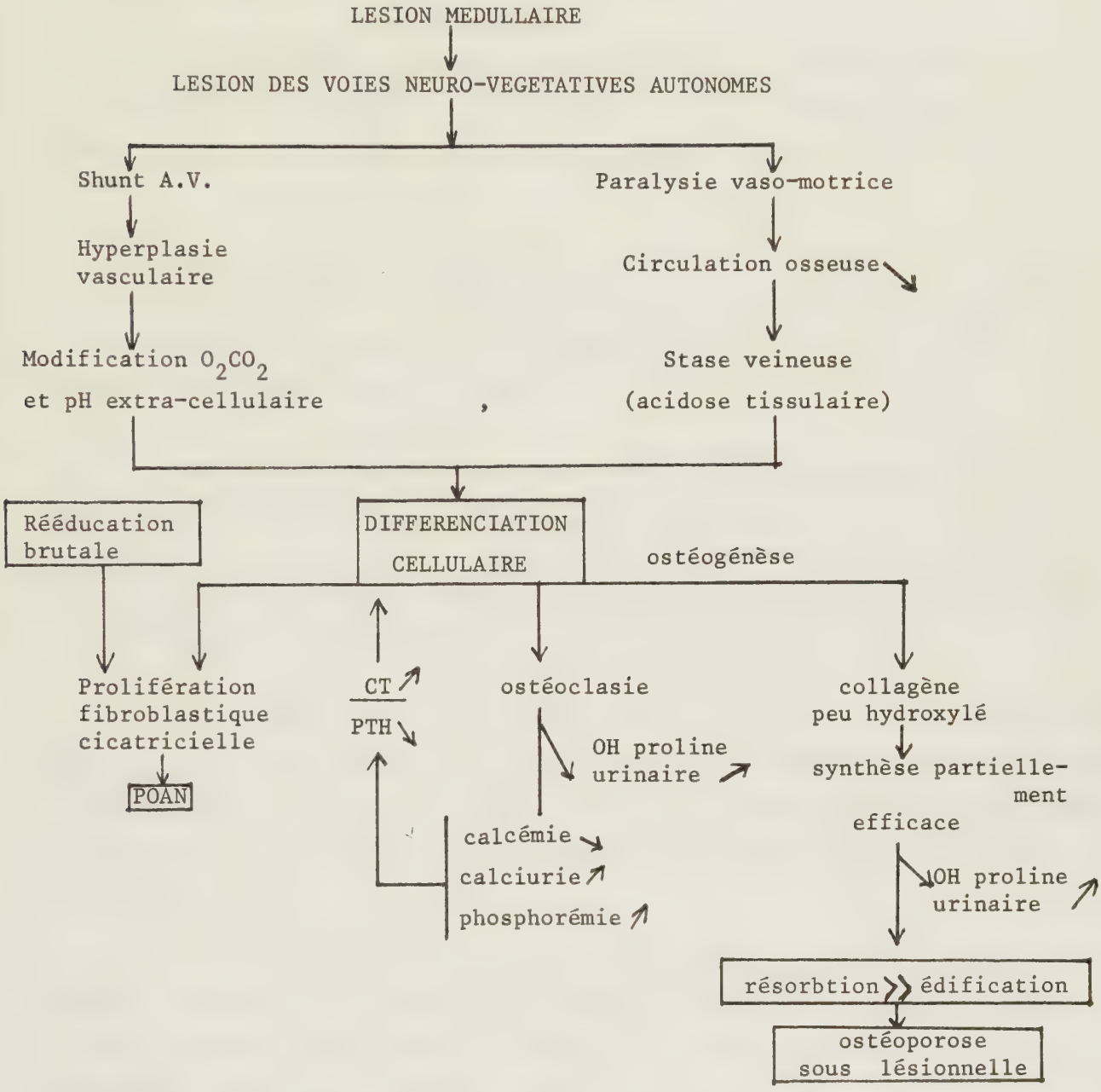
Les troubles vasculaires (ouvertures de shunts artério-veineux, paralysie vaso-motrice, artérialisation du sang veineux dans le territoire paralysé) qui sont la conséquence d'une lésion des voies neuro-végétatives interviennent probablement aussi dans la formation des POAN en influençant la différenciation cellulaire. Les anomalies vaso-motrices, sous forme de shunts artério-veineux et d'hyperplasie vasculaire au voisinage des POAN pourraient jouer un rôle dans la calcification car le pH légèrement plus élevé du sang artériel favorise la précipitation des ions calcium et du phosphore (34).

De même l'insuffisance respiratoire avec trouble de l'équilibre acido-basique retrouvée chez de nombreux malades (comas avec troubles végétatifs, tétanos, polyomyélite, intoxication oxycarbonée...), la tendance à l'alcalose respiratoire du sang artériel en cas de ventilation assistée, pourraient favoriser la précipitation des sels calciques.

Une anesthésie médiocre - avec sous-oxygénation ou difficultés respiratoires - peut jouer un rôle identique. On est d'ailleurs conduit à se demander à quel point les troubles anesthésiques ne contribuent pas à la genèse des POAN que l'on observe assez souvent après des interventions majeures sur la hanche ; le rôle localisateur serait joué dans ce cas par le traumatisme opératoire lui-même.

TABLEAU XVIII : MECANISME PHYSIO-PATHOLOGIQUE DES POAN

Les détails de ce schéma figurent dans la référence (34) (A. CHANTRAINE)



A la suite de la lésion médullaire et des voies neuro-végétatives autonomes, surviennent les troubles vaso-moteurs qui influencent la différenciation cellulaire. A partir de celà, s'opère toute une série de réactions qui aboutissent à l'ostéoporose sous lésionnelle. Dans des circonstances particulières, dépendant probablement d'une mobilisation intempestive, de microtraumatismes répétés et de modifications sanguines, se crée une situa-

tion locale où les mêmes influences sur la différenciation cellulaire peuvent conduire à la formation des POAN.

2. Le rôle du terrain dans la pathogénie des POAN

De nombreuses théories tentent d'expliquer les mécanismes des associations entre HLA et maladies (voir chapitre HLA et maladies). Il a été démontré chez l'animal que les gènes Ir modulent l'intensité de la réponse immune (11).

Chez l'homme, l'association maladie - HLA témoignerait d'un déséquilibre de liaison entre le gène HLA en cause et le gène Ir prédisposant. Il faut souligner toutefois que l'équivalent des gènes Ir n'a pas été démontré formellement chez l'homme.

Dans le cas des POAN, on peut formuler l'hypothèse que, chez certains sujets prédisposés, les facteurs locaux et généraux qui sont connus pour favoriser la survenue des POAN seraient l'élément déclenchant et entraîneraient l'induction pour le gène Ir d'une réponse immune anormale aboutissant à la production d'os ectopique.

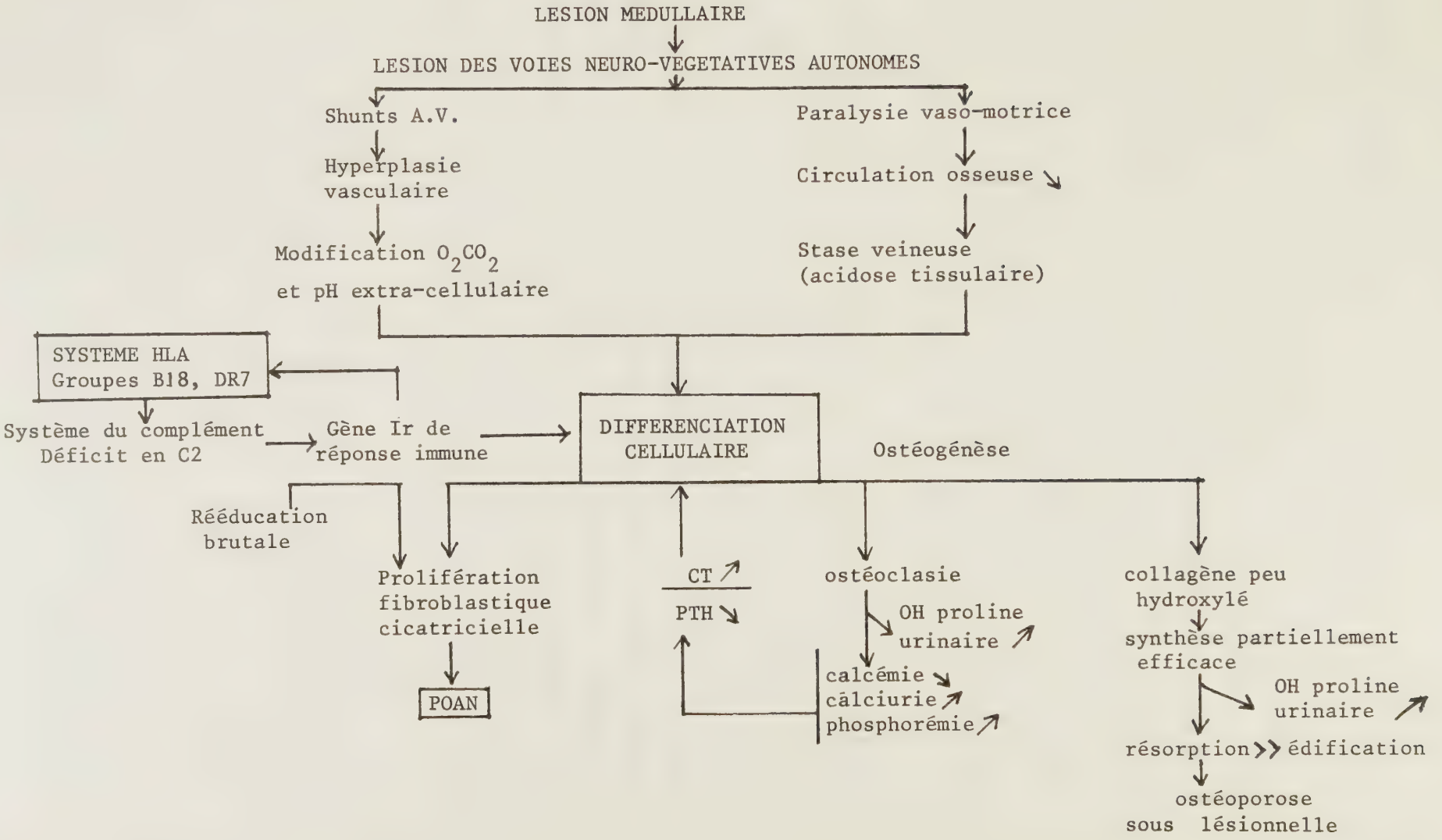
Ce mécanisme immunopathologique cadre bien avec l'observation de deux types de POAN selon leur taille et leur expression clinique : les unes discrètes de découverte souvent radiologique, parfois enraidissantes et d'évolution plus brève, les autres d'évolution pratiquement explosive, d'aspect sarcomateux très enraidissantes.

Il est nécessaire de poursuivre les études immunologiques par une étude du système du complément, car le déficit en C2 qui s'observe le plus souvent chez des sujets atteints d'affection de nature immunologique est fréquemment associé à l'haplotype HLA - A10, B18 (61).

Ces études pourraient permettre de mieux connaître le mécanisme par lequel la région HLA favorise les phénomènes cellulaires et humoraux qui conduisent à la POAN.

A partir de ces constatations, nous pouvons proposer le schéma suivant qui montre le rôle joué par le terrain dans la pathogénie des POAN.

TABLEAU XIX : ROLE DU TERRAIN DANS LA PATHOGENIE DES POAN



IV. LES FRONTIERES DES POAN

Nous avons vu au chapitre clinique que le diagnostic de POAN peut se poser avec différentes affections : les calcifications des parties molles sont facilement reconnues à leur opacité homogène, leur structure non différenciée en os ; le syndrome de Pellegrini-Stieda, calcifications post-traumatiques du ligament latéral interne du genou peut prêter à confusion de même que diverses calcifications musculo-ligamentaires, certaines cicatrices ossifiées. Dans la plupart des cas le contexte clinique et l'examen radiologique permettent de différencier POAN et calcifications, le véritable intérêt est donc surtout de situer les POAN par rapport aux ossifications qui apparaissent en dehors de toute atteinte neurologique.

Chez les brûlés des ossifications anormales peuvent apparaître en regard des grosses articulations des membres et au niveau des articulations distales (chevilles). Ces ossifications évoluent comme les POAN, et en particulier pour éviter la récidive, l'acte chirurgical doit intervenir assez tard lorsque l'ossification donne l'impression de ne plus évoluer. Chez les brûlés les facteurs locaux (rétractions musculaires, capsulaires...) jouent un rôle important mais l'existence de deux types d'ossifications, les unes petites, sans traduction fonctionnelle, les autres importantes limitant la mobilité articulaire, plaide en faveur d'un mécanisme immunologique qui pourrait favoriser le développement des ossifications chez certains sujets prédisposés. Aucune étude des antigènes HLA n'a été faite jusqu'à ce jour chez les brûlés avec des ossifications et le rôle du terrain reste à démontrer.

Après prothèse totale de hanche (PTH) des ossifications apparaissent dans 5 à 53 % des cas (28) (91). Les facteurs locaux représentés par le geste chirurgical lui même jouent probablement le rôle le plus important et l'on a pu également incriminer l'anesthésie. L'importance des facteurs locaux et l'absence d'éléments neurogènes peuvent expliquer que ces ossifications restent localisées au niveau de la région opérée. Cependant ces ossifications entretiennent des rapports nosologiques avec les POAN ; elles représentent en effet, elles aussi, une métaplasie "post traumatique" du tissu conjonctif avec transformation fibreuse puis osseuse de ce dernier.

Afin de confirmer l'hypothèse selon laquelle l'antigène HLA-B27 serait en déséquilibre de liaison avec un gène contrôlant l'apparition d'ossification pathologique, MATTINGLY et collaborateurs (80) ont étudié la répartition de 24 antigènes HLA chez 16 malades (12 hommes et 4 femmes) avec des ossifications après PTH par rapport à un groupe de 100 témoins. Aucune augmentation de fréquence des antigènes HLA n'a été retrouvée, mais il faut souligner que l'étude a porté sur un petit nombre de malades et sur un petit nombre d'antigènes HLA. Il serait intéressant de poursuivre l'étude du système HLA chez ces malades car il est possible qu'un mécanisme immunitaire soit impliqué, comme au cours des POAN. En effet, certains arguments plaident en faveur de cette hypothèse ; DE LEE (41) a montré qu'un malade ayant présenté une ossification après PTH à 92 % de chance de développer une ossification après PTH du côté opposé. Si cela devait être confirmer, la dénomination de para-ostéo-arthropathies "neurogènes" ne serait plus complètement justifiée. Mais ceci confirmerait ici encore le rôle d'un terrain prédisposant.

En définitive, les ossifications anormales relèvent de facteurs locaux et généraux. Parmi ces derniers, il semble que notre étude permette d'inclure un terrain prédisposant. Pour chaque type d'ossification, il reste cependant à démontrer le poids respectif des facteurs locaux et généraux : il ne faudrait pas en effet, sous prétexte de prédisposition, négliger les soins orthopédiques et chirurgicaux préventifs de l'ossification. En sens inverse, un facteur immunologique de risque d'ossification sera peut être mieux défini à l'avenir, permettant d'en compléter la prévention.

-:-:-:-

C O N C L U S I O N S

THESE SOUTENUE PAR M. FARISCHON Patrice

C O N C L U S I O N S

Nous avons étudié la fréquence des antigènes HLA (Locus A B et C), chez des blessés médullaires et traumatisés craniens graves qui ont développé des ossifications para-articulaires neurogènes. Nous avons pu comparer cette fréquence à celle d'une population de 500 témoins.

Nous avons été ainsi amené à constater d'abord que l'antigène B 18 est présent chez 25,2 % des malades et 11,4 % des témoins, taux significatifs (X^2 = 14,4 ; PC = 0,0025), 111 malades et 500 témoins.

Sur un nombre moins important de malades (42), et de témoins (100), nous avons retrouvé l'antigène HLA DR 7 pour 45 % des malades et seulement 17 % des témoins, taux significatifs (X^2 = 12,4 ; PC = 0,004).

Parmi les facteurs généraux suceptibles de favoriser la survenue des P.O.A.N. il semble donc bien que l'on puisse inclure celui d'un terrain prédisposant.

Néenmoins, l'existence d'une population à risque d'ossification, définie par les antigènes B 18 et DR 7, foit encore être confirmée par une étude du système HLA dans d'autres circonstances étiologiques au cours desquelles peuvent apparaître des ossifications anormales : Tétanos, brûlures, pose de prothèses de hanche, etc... D'autre part, il est nécessaire de poursuivre les recherches immunologiques par une étude du système du complément ; ces études pourraient permettre de connaître le mécanisme précis par lequel la région HLA influence la différenciation cellulaire qui aboutit à la production d'os ectopique. La prévention en serait facilitée.

Le Président de la Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine Alexis Carrel,

LYON

Professeur R. MORNEX

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 24 JUIN 1981
Le Président de l'Université
Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales

Professeur R. MORNEX

B I B L I O G R A P H I E

1. ABRAMSON D.J., KAMBERG S.

Spondylitis pathological ossification and calcification associated with spinal cord injury.
J. Bone Joint Surg, 31-A, 275-282, 1949.

2. AEGERTER E., KIRKPATRICK J.A.

Orthopedic diseases-physiology, pathology, radiology.
3 rd edition, W.B. Saunders, Pub. New York 1968, 876-882.

3. ALEX R.

Les para-ostéo-arthropathies neurogènes.
Thèse LYON, 1959, n° 15.

4. AMIEL J.L.

Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease.
Histocompatibility testing, 1967, 79-81, Munksgaard.

5. AMOR B.

Evolution et pronostic du syndrome de Fiessinger-Leroy_Reiter in "le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter".
Symposium Strasbourg, oct. 77, Ed. F. Delbarre, A. Kaiser.

6. AMOS D.B., BACH F.H.

Phenotypic expressions of the major histocompatibility locus in man (HLA) : leucocyte antigens and mixed leucocyte culture reactivity.
J. Exp. Med., 128, 623-637, 1968.

7. BACH F.H., VAN ROOD J.J.

The major histocompatibility complex : genetics and biology in 3 parts.
N. Engl. J. Med. 295, 806-813, 872-878, 927-936, 1976

8. BARD M., GROSSIORD A., BOURBON R.

Ostéomes para-articulaires en neurologie.
J. Radiol. Electr. 1958, 39 : 324-325.

9. BARNSTABLE C.J., JONES E.A. and CRUMPTON M.J.

Isolation, structure and genetics of HLA A, B, C and DRW (Ia) antigens.
Br. Med. Bull, 34, 241-246, 1978

10. BELVEDERE M.C., CURTONI E.S., DAUSSET J. et al

On the heterogeneity of linkage estimation between LA and FOUR loci of the HLA system.
Tissue Antigens, 5, 99-102, 1975.

11. BENACERRAF B., Mc DEVITT H.O.

The histocompatibility-linked immune response genes.
Science, 175, 279, 1972.

12. BENASSY J.

L'ostéogénèse neurogène.
Revue du Rhumatisme, Mai 1961, 234-240.

13. BENASSY J.

L'ostéogénèse neurogène. Notions théoriques. Déductions pratiques. Soc. Belge d'Orthop. Séance du 23 octobre 1965, 265-280.

14. BENASSY J., BOISSIER J.R., PATTE D., DIVERRES J.C.

Ostéomes des paraplégiques (contribution à l'étude de l'ossification neurogène).
La Presse Médicale, 68, 811-818, 1960

15. BENASSY J., LELIEVRE JF.

Ostéomes et fractures chez les traumatisés du crâne.
Ann. Med. Phys. 13, 1970, 59-66.

16. BENASSY J., MAZABRAUD A., DIVERRES J.

L'ostéogenèse neurogène.
Rev. Chir. Orthop. 49, n° 1, 95-116, 1963.

17. BERARD E.

Prévention des enraidissements articulaires dus aux para-ostéo-arthropathies chez les blessés médullaires.
Journées de rééducation 1978, L'Expansion Edit., 49-53.

18. BETUEL H., CAMOUN M., COLOMBANI et al

The relation ships between nasopharyngeal carcinoma and the HLA system among Tunisians.
Int. J. Cancer, 16, 249-254, 1976.

19. BETUEL H., GEBUHRER L.PERCEBOIS H., DESCOS L. et al

Association de la maladie coeliaque de l'adulte avec HLA-DRW3 et DRW7
Gastroenterol. Clin. Biol. 3, 605, 1979.

20. BETUEL H., MINAIRE P.,GEBUHRER L., GIRARD R., BERTRAND J. and LACROIX B.

Neurogenic Para osteo arthropathies (POA) in Histocompatibility Testing 1980
pp.715-716, ed. P.I.Terasaki-UCLA-Los Angeles - California.

21. BETUEL H., MINAIRE P., LACROIX B.

HLA and ectopic ossification in para-osteo-arthropathies and amputees.
Fourth International Congress of Immunology.

22. BIDARD Y., MAURY M.

Les para-ostéo-arthropathies : état actuel du problème.
La presse médicale, 78, n° 50, 2245-2248, 1970.

23. BOTTU Y.

Un cas d'ossification réversible des tissus mous chez un jeune malade paraplégique.
Acta:Paed. Belg. 17, 223-230, 1963/

24. BOYUM A.

Separation of blood leucocytes, granulocytes and lymphocytes.
Tissue Antigens, 4, 269, 1974.

25. BREWERTON D.A.

HLA-B27 and the inheritance of susceptibility to rheumatic diseases.
Arthr. Rheum. 19, 656-668, 1976

26. BREWERTON D.A., HART F.D., NICHOLLS A., CAFFREY M., JAMES D.C.O. STURROCK R.D.

An ankylosing spondylitis and HLA B27
Lancet, 1, 904-905, 1973.

27. BRIGODE M., ROBERT J.F.

Histocompatibility Antigens in Vertebral
J. Rheumatol. 4, 429-434, 1977.

28. BROOKER A.F., BOWERMAN J.W., ROBINSON R.A. et al

Ectopic ossification following total hip replacement.
J. Bone Joint Surg., 55 A : 1629-1632, 1973.

29. CADY-PELIER, PIERROT-DESEILLIGNY E., BUSSEL B., RODINEAU J., PHEL D.J.

Les para-ostéo-arthropathies chez l'hémiplégique à propos de vingt observations.
Ann. Med. Phys., 13, 387-395, 1970.

30. CASTANIER M.

Etude statistique des traumatismes médullaires selon 525 cas suivis par l'unité de lésions médullaires de l'Hôpital Henry Gabrielle (1969-1975)
Thèse LYON-UER Grange Blanche, 1978, n° 527.

31. CEPPELLINI R.G.D., BONNARD F., COPPO U.C. et al

Mixed leucocyte cultures and HLA antigens.
Transplant. Proc., 3, 58-70, 1971

32. CHANTRAINE A.

L'ostéoporose et les para-ostéo-arthropathies neurogènes au cours de la paraplégie.
Ed. Arscia S.A., Bruxelles, 1979.

33. CHANTRAINE A.

Clinical investigation of bone metabolism in spinal cord lesions.
Paraplegia, 8, 253-259, 1971.

34. CHANTRAINE A.

Pathologie osseuse chez le paraplégique.
Actualités en rééducation fonctionnelle et réadaptation.
MASSON éd., 3e série, 1978, 95-101.

35. CHANTRAINE A., ONKELINX A.

Para-ostéo-arthropathies neurogènes distales.
J. Belge Rhum. Med. Phys., 28, Fasc. 3, 118-123, 1973.

36. CRESSWELLP., DAWSON J.R.

Dimeric and monomeric forms of HLA antigens solubilized by detergents.
J. Immunol., 114, 523-525, 1975.

37. DAMANSKI M.

Heterotopic ossification in paraplegia : a clinical study.
J. Bone Joint Surg., 43, B, 286-299, 1961.

38. DAUSSET J.

Le complexe HLA, Chapitre 4 : les associations entre HLA et maladies.
La Nouvelle Presse Médicale, 5, n° 23, 1477-1482, 1976.

39. DAUSSET J., SVEJGAARD A.

Ed. HLA and Disease.
Munksgaard. Copenhagen 1977.

40. DEJERINE et CEILLIER

Para-ostéo-arthropathies des paraplégiques par lésions médullaires.
Ann. Med., 5, 497-535, 1919.

41. DE LEE J., FERRARI A., CHARNLEY J.

Ectopic bone formation following low friction arthroplasty of the hip.
Clin. Orthop., 121, 53-59, 1976.

42. DESEZE S., RENIER J., NAVEAU P.P.

Nouveau cas de para-ostéo-arthropathie ossifiante d'origine neuro-traumatique.
Revue du Rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires, année 24, n° 6, 462-464, 1957.

43. DICK H.M., STEEL C.M., CRICHTON W.B.

HLA typing of cultured peripheral lymphoblastoïd cells.
Tissue Antigens, 2, 85-93, 1972.

44. DITUNO J.F., VENIER L.H.

Heterotopic ossification presenting as deep wein thrombophlebitis in the paraplegic. A report of two cases.
Arch. Phys. Med. Rehabil., 51, 719, 1970.

45. DOUGHTY R.W., GOODIER S.R., GELSTHORPE K.

Further evidence for HLA antigens present an adult peripherical blood cells.
Tissue Antigens, 3, 189-194, 1973.

46. DUPONT B., OBERFIELD S.E., SMITHWICK E.M. et col.

Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21 hydroxylase deficiency).
Lancet II, 1309-1311, 1977.

47. EIJSVOOGELV.P., VAN ROOD J.J., TOIT E.D., SCHELLEKENS P.T.A.

Position of a locus determining mixed lymphocyte reaction distinct from the known HLA loci.
Eur. J. Immunol., 2, 413-418, 1972.

48. FALK J., OSOBA D.

The association of the human histocompatibility system with Hodgkin's disease.
J. Immunogenetics, 1, 53-61, 1974.

49. FAUCHET R., SIMON M., GENETEL B., BOUREL M.

Idiopathic hemochromatosis. To be published in histocompatibility testing 1980. Ed. P.I. Terasaki, Munksgaard, Copenhagen.

50. FELDMANN J.L., AMOR B., CAZALIS P., DRYLL A., HORS J., HACQUART B.

Antigènes HLA chez les malades atteints de rhumatisme psoriasique.
Nouv. Presse Med., 5, 477-480, 1976.

51. FELLOUS M., DAUSSET J.

Probable haploïd expression of HLA antigens on human spermatozoon.
Nature (Lond.), 225, 191-193, 1970

52. FURMANN R., NICHOLAS J.J., JIVOFF L.

Elevation of serum alkaline phosphatase coincident with ectopic bone formation in paraplegic patients
J. Bone Joint Surg., 1970, 52 A, 1131-1137.

53. GACON G., DEIDIER C., RHENTER J.L., MINAIRE P.

Possibilité de traitement chirurgical des para-ostéo-arthropathies neurogènes : étude critique de 70 cas opérés.
Rev. Chir. Orthop. 64, 375-390, 1978

54. GAUCHER A., RAFFOUX C., NETTER P., FAUR G., POUREL J., SREIFF F.

HLA-DRW dans la spondylarthrite ankylosante.
Rev. Rhum. 45, 335-338, 1978.

55. GERSHWIN M.E., OPELZ G., TERASAKI P.I., CASTLES J.J., GORMAN TA

Frequency of HLA DW3 in juvenil rheumatoïd arthritis.
Tissue Antigens, 10, 330-336, 1977.

56. GIRARD R., BERARD E., MINAIRE P., CROISILLE M., GACON G., BOURRET J.

Influence de la radiothérapie sur l'évolution des POA des para et tétraplégiques.
Ann. Med. Phys. 1976, 19, 152-157.

57. GOULON M., LOUGOVOY-VISCONTI J., SEGUY E., LEFEBVRE Y., BIGO B.

Place de la médecine physique dans le traitement du tétanos : fréquence et prévention des ostéomes.
Ann. Med. Phys. 11, 41-52, 1968.

58. HAMONET C., AUBRIOT J.H.

Les ossifications para articulaires chez les brûlés.
Ann. Med. Phys., 14, 285-294, 1971.

59. HARDY A.G., DICKSON J.W.

Pathological ossification in traumatic paraplegia.
J. Bone Joint Surg., 45 B, 76-87, 1963.

60. HAUPTMANN G.

Les déficits génétiques en complément.
La Nouvelle Presse Médicale, 7, n° 38. 3443-3447, 1978.

61. HAUPTMANN G., TONGIO M.M., GROSSE-WILDE H., MAYER S.

Linkage between C2 deficiency and the HLA-A10, B18, DW2 / BFS haplotype in a French family.
Immunogenetics, 4, 557-565, 1977

62. HUNTER T., DUBO H.I.C., HILDAHL C.R., SMITH N.J., SCHROEDER M.L.

Histocompatibility antigens in patients with spinal cord injury or cerebral damage complicated by heterotopic ossification.
Rheumatology and Rehabilitation, 1980, 19, 97-99.

63. JOHN J., NICHOLAS M.D.

Ectopic bone formation in patients with spinal cord injury.
Arch. Phys. Med. Rehabil., 54, 354-359, 1973.

64. KEMPLE K.L., GATTI R.A., BLUESTONE R., KLINENBERG J.

HLA locus typing in ankylosing spondylitis.
Arthr. Rheum. 20, 123, 1977.

65. KEWALRAMANI L.S.

Ectopic ossification.
Amer. J. Phys. Med., 56, 1977, 99-121.

66. KISSMEYER-NIELSEN F., KJERBYE K.E., LAMM L.U.

HLA in Hodgkin's disease III - A prospective study.
Transplant. Rev., 22, 168-174, 1975.

67. KISSMEYER-NIELSEN F., SVEJGAARD A., NIELSEN L., STAUB

Crossing over within the HLA system.
Nature, Lond., 219, 1116-1119, 1968.

68. KISSMEYER-NIELSEN F., THORSBY E.

Human transplantation antigens.
Transplantation Rev., 4, 1-176, 1970.

69. KLEM E.

Les para-ostéo-arthropathies neurogènes.
La France Médicale, 1, 3-12, 1970.

70. KOURILSKI F.M., DAUSSET J., FEINGOLD N.et al

Leucocyte groups and acute leukaemia.
J. Nat. Cancer Inst., 41, 81-87, 1968.

71. KOURILSKY F.M., SILVESTRE D., NEAUPORT-SAUTES C. et al

Antibody-induced redistribution of HLA antigens as the cell surface.
Eur. J. Immunol., 2, 249-257, 1972.

72. LAM L.U., FRIEDRICH U., PETERSEN G.B. et al

Assignment of the major histocompatibility complex to chromosome n° 6 in a family with apericentric inversion.
Hum. Hered., 24, 243-284, 1974.

73. LAUTER S.A., VASEY F.B., ESPINOZA L.R., BOMBARDIER C., OSTERLAND C.K.

Homozygotizi for HLA B27 in psoriasic arthritis and spondylitis.
Arthr. Rheum., 20, 1569-1570, 1977.

74. LEON H., VENIER M.D., JOHN F., DITUMO J.R., M.D.

Heterotopic ossification in the paraplegic patient.
Arch. Phys. Med. Rehabil., 52, 475-479, 71.

75. LIBERSON M.

Soft tissue calcification in cord lesions.
Journ. Am. Med. Ass., 152, 1010-1013, 53

76. LILLY F., BOYSE E.A., OLD L.J.

Genetic basis of susceptibility to viral leukaemogenesis.
Lancet II, 1207-1211, 1964.

77. MAC DEVITT H.O., BODMER W.F.

HLA, Immune response genes and disease.
Lancet I, 1269-1274, 1974.

78. MAC MICHAEL A.J.

Increased frequency of HLA CW3 and HLA DW4 in rheumatoïd arthritis.
Arthr. Rheum., 20, 1037-1042, 1977.

79. MANN D.L., ABELSON L., HENKART P., HARRIS S.D., AMOS B.D.

Specific human B lymphocyte alloantigens linked to HLA.
Proc. Nat.Acad. Sci., USA, 72, 5103-5106, 1975.

80. MATTINGLY P.C., NOWAT A.G.

HLA antigens in patientswith ectopic ossification after total hip replacement.
The Journal of Rheumatology, 7, 4, 1980.

81. MEGARD M., BETUEL H.

Chondrocalcinose articulaire en population âgée et liaison avec les antigènes HLA.
A paraître dans Nouvelle Presse Médicale.

82. MEMPEL W., GROSSE WILDE H., BAUMAN N.P. et al

Population genetics of the MLC response : typing for MLC determinants using homozygous and heterozygous reference cells.
Transpl. Proc., 5, 1529-1534, 1973.

83. MILLER L.F., O'NEILL C.J.

Myositis ossificans in paraplegics.
J. Bone and Joint Surg., 31 A, 683-794, 1949

84. MINAIRE P.

Para-ostéo-arthropathies neurogènes.
Données étiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques récentes.
Lyon Médical, 243, 461-464, 1980

85. MINAIRE P., BETUEL H., GIRARD R., PILONCHERY G.

Neurologic injuries, para ostéo arthropathies and human leucocyte antigens.
Arch. Phys. Med. Rehabil., 61, 214-215, 1980.

86. MINAIRE P., BETUEL H., PILONCHERY G.

Système HLA chez les blessés médullaires atteints de para-ostéo-arthropathies neurogènes.
Nouv. Presse Méd., 7, 3044- 1978

87. MINAIRE P., DEMAUROY J.C.

Phlébothrombose des membres inférieurs et rééducation.
Rev. réadaptation (Nancy), 5, 1980.

88. MINAIRE P., FINCK C., MESSY P., BERRARD E.

Les différentes formes d'excrétion urinaire de l'hydroxyproline chez les sujets normaux et paraplégiques.
Nouv. Presse Méd., 7, 50, 1978.

89. MORLOCK G., BATAILLE R., BLOTMAN F., BAUMELOU H., SANY J., SIMON L., SERRE M.

Manifestations rhumatismales des colo-entéropathies.
Rev. Rhum., 43, 669-677, 1976.

90. MURPHY G.P. Ed.

HLA et malignancy.
A.R. Liss inc. New-York, 1977

91. NOLLEN A.J.G., SLOOFF T.J.J.H.

Para-articular ossifications after total hip replacement.
Acta Orthop. Scand., 44, 230-241, 1973.

92. NYULASSY S., STEFANOVIC J., SITAJ S., ZITNAN D.

HLA system in articular chondrocalcinosis.
Arthritis and Rheumatism, 19, n° 3, 391-393, 1976.

93. PERCEBOIS H.

Association de l'entéropathie sensible au gluten avec les antigènes HLA B8, HLA DR W3 et DR W7
Thèse n° 117, Année 1979, LYON I, Médecine, UER Grange-Blanche

94. RAVAULT P., SCHOTT B., LEJEUNE E., ALEX R.

Les para-ostéo-arthropathies neurogènes.
Rev. Lyonnaise de Med., 1037-1051, octobre 1959.

95. RECORDIER A.M., MOUREN P., SERRATRICE G.

Les ostéo-arthropathies nerveuses.
Paris, 1961. 1 Vol. 167 p., 117-128, Ed. Expansion scientifique.

96. REINERTSEN J.L., KLIPPEL J.H., et al

B lymphocyte allo-antigens associated with systemic lupus erythematosus.
New Engl. J. Med., 299, 515-518, 1978.

97. ROOME N.W., Mc MASTER P.E.

Influence of venous stasis on heterotopic formation of bone.
Arch. Surg., 29, 54-58, 1934.

98. ROSENTHAL M., BAHOUS I., MÜLLER W.

HLA B27 and modified bone formation.
The Lancet, March 6, p. 543, 1976.

99. ROSSIER A.

Les para-ostéo-arthropathies des paraplégiques.
Schweiz. Med. Wschr., 1961, 91, 59-64.

100. ROSSIER A., BUSSAT P.H., INFANTE F. et al

Current facts on para-ostéo arthropathy.
Paraplegia, 11, 36-78, 1973.

101. ROUQUES L., GEORGE, HUARD

Une pièce de para-ostéo-arthropathie de type Dejerine-Cellier.
Revue Neurologique, 90, 233, 1954.

102. RUSSEL T.J., SCHULTES L.M., KURBAN D.J.

Histocompatibility (HLA) antigens associated with psoriasis.
New Engl. J. Med., 287, 238, 1972.

103. SANY J., SERRE H., SEIGNALET J.

Antigene HLA et pelvispondylites rhumatismales atypiques.
Rev. Rhum., 43, 97-103, 1976.

104. SCHAKELFORD D.A., STROMINGER J.L.

Demonstration of structural polymorphism among HLA-DR light chains by two-dimensional gel electrophoresis.
J. Exp. Med., 151, 144-165, 1980.

105. SCHLOSSTEIN L., TERASAKI P.I., BLUESTONE R., PEARSON Ch.

High association of an HLA antigen W27 with ankylosingspondylitis.
New Engl. J. Med., 288, 704-706, 1973.

106. SHARIPO R.F., UTSINGER P.D., KENNETH B. et al

HLA B27 and modified bone formation.
The Lancet, 31, 230-231, 1976.

107. SHARIPO R.F., UTSINGER P.V., KENNETH B. et al

The association of HLA B27 with Forestier's disease (Vertebral ankylosing hyperostosis.
The Journal of Rheumatology, 3, 4-8, 1976.

108. SHEARER G.M., REHN T.G. GARBARINO C.A.

Cell-mediated lymphosis of trinitrophenyl-modified auto logous lymphocytes (effector cell specificity to modified cell surface components controlled by the H-2 K and H-2 D serological regions of the murine major histocompatibility complex).
J. Exp. Med., 141, 1348-1364, 1975.

109. SILVER J.R.

Heterotopic ossification. A clinical study of its possible relationship to trauma.
Paraplegia, 7, 220-230, 1969.

110. SIMON M., BOUREL M., GENETET B., FAUCHET R.

Idiopathic hemochromatosis.
New Engl. J. Med., 297, 1017-1021, 1977.

111. SIMON L., SANY J.

Perspectives en rhumatologie : système HLA et maladies articulaires.
Masson ed., 315-328.

112. SIRAUX P., RUELLE M.

Les para-ostéo-arthropathies neurogènes.
A propos d'une observation.
Journal Belge de Rhumatologie et de Médecine physique, 21, 21-24, 1966.

113. SNELL G.D., DAUSSET J., NATHESON S.

Histocompatibility.
Academic Press, New York, 1976.

114. STASTNY P.

Association of the B cell allo-antigen DR W4 with rheumatoïd arthritis.
New Engl. J. Med., 298, 869-871, 1978.

115. STOVER S.L., HAHN H.R., MILLER J.M.

Dissodium etidronate in the prevention of heterotopic ossification following spinal cord injury.
Paraplegia, 14, 146-156, 1976.

116. SUCIU-FOCA N., GODFREY M., ROHOWSKY G., KLUN R., SUSINNO E., HARDY M.

HLA-D-DR relationships.A cross over between HLA-D and DR.
To be published in Histocompatibility testing 1980.
P.I. Terasaki ed., Munksgaard Copenhagen.

117. SVEJGAARD A.

Iso-antigenic systems of human blood platelets. A survey.
Ser. Haematol., 11, 3, 1969.

118. SVEJGAARD A., HAGE M., JERSILD C. et al

The HLA system. An introductory survey.
Monographs in human genetics, 7, 1975, Karger, Basel.

119. SVEJGAARD A., JERSILD C., STAUB-NIELSEN L., BODMER W.F.

HLA antigens and disease. Statistical and genetical consideration.
Tissue Antigens, 4, 95-105, 1974.

120. TANIGAKI N., PRESSMAN D.

The basic structure and the antigenic characteristics of HLA antigens.
Transplant Rev., 21, 15-34, 1974.

121. TERASAKI P.I., BERNOCO D., PARK M.S., OZTURK G., IWAKI Y.

Microdoplet testing for HLA-A, - B, - C, and D antigens.
Amer. J. Clin. Pathol., 69, 103-120, 1978.

122. TERASAKI P.I., Mc CLELLAND J.D.

Microdopect assay of human serum cytotoxins.
Nature (Lond.), 204, 998-1000, 1964.

123. TOSI R., TANIGAKI N.

MT1. To be published in histocompatibility Testing 1980
P.I. Terasaki ed. Munksgaard Copenhagen

124. VAN DE VELDE E., BONTE J., CLAESSENS H.

Les para-ostéo-arthropathies neurogènes.
J. Belge de radio, 1, 49, 1966.

125. VAN ROOD J.J., VAN LEEUWEN A., KEUNING J., BLUSSE van OULD ALBLAS F.

The serological recognition of the human MLC determinants using a modified cytotoxicity technique.
Tissue Antigens, 5, 73-79, 1975.

126. WALFORD R.L., SMITH G.S., ZELLER E., WILKINSON J.

A new alloantigenic system on human lymphocytes.
Tissue Antigens, 5, 196-204, 1975.

127. WARTER J., KEMPF F., MANTZ J.M., TEMPE J.D.

Aspects radiologiques de l'ossification para-ostéo-articulaire, complication fréquente du tétanos.
J. Radiol. Electr., 49, 227-230, 1968.

128. WARTER J., MANTZ J.M., OTTENI J.C., KEMPF F.

L'ossification para-ostéo-articulaire, complication fréquente du tétanos à propos de 9 observations personnelles.
Press. Med., 73, 1203-1208, 1965.

129. WEISS S., GROSSWASSER Z., OHRI A., MIZRACHI Y., ORGAD S., EFTER T., GAZIT E.

Histocompatibility (HLA) antigens in heterotopic ossification associated with neurological injury.
The journal of Rheumatology, 6 : 1, 88-91, 1979.

130. WHARTON G.W., MORGANT H.

Ankylosis in the paralysed patient.
J. Bone J. Surg., 52 A, 105-112, 1970.

131. YUNIS E.J., AMOS D.B.

Three closely linked genetic systems relevant 10 transplantations.
Proc. Nat. Acad. Sci.(Wash), 68, 3031-3035, 1971.

132. ZINKERNAGEL R., DOHERTY P.

H-2 compatibility requirement for T cell mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus.
(Different cytotoxic-T-cell specificities are associated with structures coded for in H-2 K or H-2 D).
J. Exp. Med., 141, 1427-1436, 1975.

-:-:-:-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

GENERALITES SUR LE GROUPAGE HLA 3

I. Introduction sur le système HLA 4
II. Les associations HLA et maladies 16

LES PARA-OSTEO-ARTHROPATHIES NEUROGENES 27

I. Définition 28
II. Etiologie. 28
III. Anatomie-Pathologie 32
IV. Données pathogéniques 34
V. Etude clinique 36
VI. Aspects biologiques et para-cliniques 39
VII. Thérapeutiques 40

METHODES D'ETUDE 43

I. Techniques 44
II. Tests statistiques 47

RESULTATS 49

DISCUSSION 61

CONCLUSIONS 72

BIBLIOGRAPHIE 74

-:-:-:-

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
9. avenue Rockefeller - 69008 LYON - Tél. (7) 874-40-37